

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



**Měření stresové relaxace směsí mikrokrytalické celulosy
a hydrogenfosforečnanu vápenatého určených k přípravě tablet
s theofylinem**

**Measurement of stress relaxation of mixtures of microcrystalline cellulose
and calcium hydrogen phosphate intended for the preparation
of tablets with theophylline**

Vedoucí diplomové práce: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Markéta Hofmanová

Hradec Králové 2015

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

Markéta Hofmanová

Děkuji mým vedoucím diplomové práce, za jejich pomoc, ochotu, odbornost a obětavost. Poděkování patří bývalému vedoucímu práce panu doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. a současné vedoucí práce paní doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D.

Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Petře Svačinové, za její pomoc s experimentální částí práce, za její obětavost při měření a vyhodnocování výsledků, za odborné rady a ochotný přístup. Poděkování patří i paní laborantce Lence Svobodové za odbornou pomoc při vyhodnocování dat.

1 Obsah

1	Obsah.....	4
2	Abstrakt	7
3	Abstract.....	8
4	Zadání	9
5	Úvod	10
6	Teoretická část.....	11
6.1	Charakterizace použitých surovin	11
6.1.1	Charakterizace laktosy	11
6.1.2	Charakterizace mikrokrytalické celulosy.....	12
6.1.3	Charakterizace stearanu hořečnatého	15
6.1.4	Charakterizace hydrogenfosforečnanu vápenatého	17
6.1.5	Charakterizace theofylinu.....	18
6.2	Stresová relaxace.....	21
6.2.1	Hodnocení stresové relaxace	22
6.2.1.1	Jednobodová metoda	22
6.2.1.2	Exponenciální metoda hodnocení	23
6.2.1.3	Model podle Pelega	26
6.2.2	Použití stresové relaxace	27
7	Experimentální část	32

7.1	Použité suroviny	32
7.2	Použité přístroje	33
7.3	Postup práce	34
7.3.1	Příprava tabletovin	34
7.3.2	Měření stresové relaxace	35
7.3.3	Hodnocení parametrů stresové relaxace	38
7.3.4	Kinetika drcení tablet	39
8	Tabulky a grafy	40
8.1	Vysvětlivky pro tabulky a grafy	40
8.2	Tabulky	41
8.2.1	Stresová relaxace	41
8.2.2	Kinetika drcení tablet	42
8.3	Grafy	44
9	Diskuse	54
9.1	Hodnocení parametrů testu stresové relaxace	54
9.1.1	Hodnocení směsí A	54
9.1.2	Hodnocení směsí C	55
9.1.3	Hodnocení směsí E	57
9.2	Hodnocení radiální pevnosti	58
9.3	Porovnání směsí A, C, E	59

10 Závěry.....	60
11 Použitá literatura.....	61

2 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Šklubalová Zdeňka, Ph.D.

Posluchač: Markéta Hofmanová

Název diplomové práce: Měření stresové relaxace směsí mikrokrytalické celulosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého určených k přípravě tablet s theofylinem

V této práci se studovaly tabletoviny s theofylinem z hlediska viskoelastických vlastností použitých materiálů a pevnosti tablet. V teoretické části se práce zabývá popisem materiálů použitých ve směsi. Jsou to: mikrokrytalická celuloza Comprecel 102, hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160, lactosa SpheroLac 100, theofylin a stearan hořečnatý. Dále se práce zabývá testem stresové relaxace. Popisuje hodnocení testu několika metodami a jeho využití ve farmacii i jiných oborech.

V experimentální části se práce zabývá viskoelastickými vlastnostmi jednotlivých směsí. Tyto vlastnosti se hodnotily testem stresové relaxace s maximální lisovací silou 10 kN a prodlevou 180 s. Dále se hodnotila radiální pevnost tablet. Ze získaných parametrů elasticity A_{1-3} a plasticity P_{1-3} vyplývá, že nejvyšší hodnoty vykazují směsi C, která obsahuje Comprecel 102 a Di-Cafos A150. Nižší hodnoty se naměřily u směsí E (Comprecel 102 a SpheroLac 100) a nejnižší u směsí A (Comprecel 102 a Di-Cafos D160). Směsi A mají nejvyšší hodnoty radiální pevnosti.

3 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical technology

Consultant: Doc. PharmDr. Sklupalova Zdenka, Ph.D.

Student: Marketa Hofmanova

Title of Thesis: Measurement of stress relaxation of mixtures of microcrystalline cellulose and calcium hydrogen phosphate intended for the preparation of tablets with theophylline

The powder mixtures with theophylline were studied from the aspect of viscoelastic properties of used materials and tablets tensile strength. In the theoretical part, the thesis concerned with description of materials which were used in the mixtures. They are: Microcrystalline cellulose Comprecel 102, calcium hydrogen phosphate anhydrate Di-Cafos A150, calcium hydrogen phosphate dihydrate Di-Cafos D160 and lactose SpheroLac 100. The thesis also deals with the stress relaxation test. The stress relaxation test, its evaluation by several methods and its use in the pharmacy and in different fields are described.

The experimental part deals with viscoelastic characteristics of the mixtures. These characteristics were evaluated by stress relaxation test with maximal compression force 10 kN and dwell time 180 s. Also the tensile strength was evaluated. The highest values of parameters of elasticity A_{1-3} and plasticity P_{1-3} were measured in mixtures C, which contains Comprecel 102 and SpheroLac 100 and the lowest values were measured in mixtures A, which contains Comprecel 102 and Di-Cafos D160. Mixtures A have the highest values of tensile strength.

4 Zadání

Cílem této diplomové práce je v teoretické části charakterizovat použité suroviny a popsat test stresové relaxace, metody jeho hodnocení a využití ve farmacii i jiných oborech.

Předmětem experimentální části práce je charakterizovat viskoelastické vlastnosti směsí použitých pro výrobu tablet s theofylinem za využití testu stresové relaxace a parametrů elasticity A_{1-3} a plasticity P_{1-3} . V experimentu jsou porovnávána plniva mikrokrytalická celulóza Comprecel 102, hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160 a lactosa SpheroLac 100 vždy ve směsi v různém poměru. Všechny směsi obsahují 19,5 g theofylinu a 0,5 g stearanu hořečnatého.

Zadání pro experimentální část zahrnuje následující úkoly:

- Příprava tabletovin
- Lisování tablet s využitím testu stresové relaxace
- Měření kinetiky drcení tablet
- Zpracování výsledků do tabulek a grafů

5 Úvod

Tablety jsou v současné době nejpoužívanější lékovou formou. Vyrábí se lisováním částic nebo shluků částic v tabletovacím lisu. Při tomto procesu se na částice působí lisovací silou, dochází ke vzájemnému působení částic, elastické a plastické deformaci a vytvoření pevného výlisku. Jednou z cest k poznání a popisu lisovacího procesu je studium viskoelastických vlastností materiálů a vzájemného působení částic během lisování.

Materiály používané pro výrobu tablet se liší svými viskoelastickými vlastnostmi. Tyto vlastnosti mohou ovlivnit například tvorbu vazeb mezi částicemi a tím také pevnost výsledné tablety. Pro hodnocení viskoelastických vlastností lze využít několik metod. Jednou z nich je test stresové relaxace. Během tohoto testu se tabletovina lisuje do dosažení požadované maximální lisovací síly, poté se udržuje vzdálenost lisovacích trnů konstantní a sleduje se pokles síly na horní lisovací trn během určité prodlevy. Ze získaných parametrů lze usuzovat na vzájemné působení částic a porovnávat jednotlivé materiály nebo jejich směsi z hlediska viskoelastického chování během lisovacího procesu.

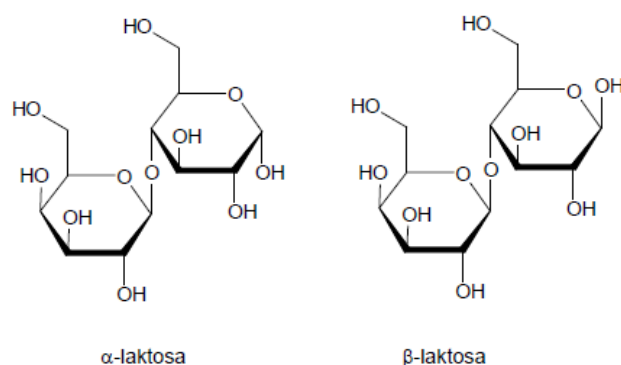
6 Teoretická část

6.1 Charakterizace použitých surovin

6.1.1 Charakterizace laktosy

Definice

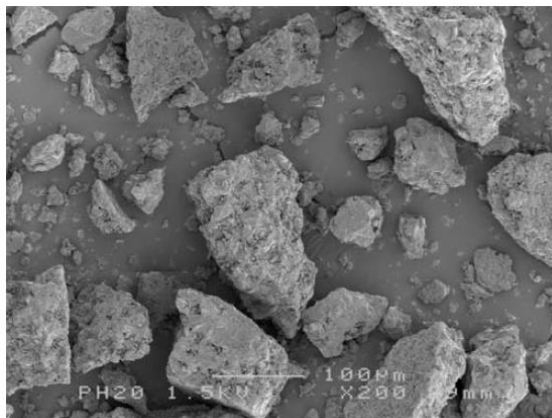
Laktosa (Lactosum) je chemickým vzorcem definována jako β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glukopyranosa nebo jako směs β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosy s β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glukopyranosou. Několik komerčně dostupných značek, které bezvodou laktosu vyrábějí, ji dodávají s obsahem 70-80 % β -laktosy a 20-30 % α -laktosy. Komerčně dostupná je pod názvem Pharmatose, Lactopress Anhydrous, Super-Tab Anhydrous. Sumárním vzorcem ji lze vyjádřit jako $C_{12}H_{22}O_{11}$, strukturní vzorec je uveden na obrázku č. 1. Molární hmotnost laktosy je 342,30.^{1, 2}



Obr. č. 1 Strukturní vzorec α a β laktosy¹

Vlastnosti

Laktosa je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Snadno se rozpouští ve vodě, i když je proces rozpouštění pomalejší. Laktosa je nerozpustná v ethanolu 96% a etheru.¹ Teplota tání pro α -laktosu je 223,0 °C, pro β -laktosu je 252,2 °C a pro komerčně vyráběnou je teplota tání 232,0 °C. Specifický povrch částic se pohybuje v rozmezí 0,37 - 0,41 m²/g. Velikost částic se liší dle výrobce, pohybuje se v rozmezí od 45 – 250 μ m.² Částice bezvodé laktosy jsou zobrazeny na obrázku č. 2.



Obr. č. 2 Částice bezvodé laktosy, zvětšeno 200x cit. 2

Použití ve farmaceutické technologii

Tato látka je široce používána při přímém lisování tablet jako plnivo a suché pojivo. Laktosu lze také uplatnit při přípravě intravenózních injekcí. Dále je možné látku kombinovat s účinnými látkami, které jsou citlivé na vlhkost, protože laktosa anhydrát se vyznačuje nízkým obsahem vlhkosti.²

Stabilita a podmínky uchovávání

Bezvodá laktosa by měla být uchovávána v dobře uzavřených nádobách, v chladu a v suchu. Vlhkost vzduchu by neměla překročit 80 %. Při vyšších procentech vlhkosti dochází k růstu plísní. Látka je nestabilní v přítomnosti silných oxidačních činidel.²

Inkompatibility

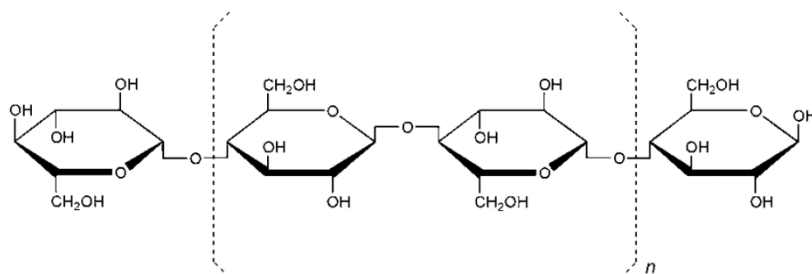
Laktosa může člověku způsobit nežádoucí účinky, pokud má tělo nedostatek intestinálního enzymu laktázy. K tomuto problému dochází při požití laktosy, které výrazně přesahuje množství, které je používáno pro přípravu tablet.²

6.1.2 Charakterizace mikrokystalické celulosy

Definice

Mikrokystalická celulóza (Cellulosum microcrystallinum) je látka, která se získává z vláknitého rostlinného materiálu. Nejčastěji je dodávána pod komerčním

označením Avicel PH. Sumárním vzorcem se vyjadřuje jako $C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1}$ nebo jako $(C_6H_{10}O_5)_n$, kde n odpovídá číslu 220. Strukturní vzorec je na obrázku č. 3. Molární hmotnost polymeru je 36 000.^{1, 2}

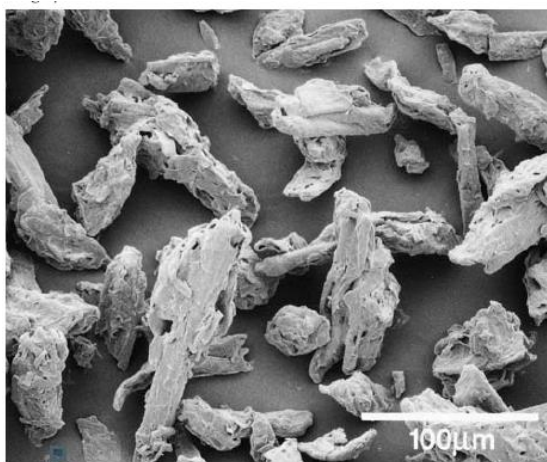


Obr. č. 3 Strukturní vzorec mikrokrystalické celulosy²

Vlastnosti

Jedná se o zrnitý nebo jemný prášek bílé barvy, bez chuti a bez zápachu. Prášek tvoří částice, které jsou pórovité. Komerčně je dostupná v různých velikostech částic a s různým obsahem vlhkosti. Připravuje se kontrolovanou hydrolýzou alfa-celulosy za pomoci zředěných minerálních kyselin. Alfa-celulosa je získávána z rostlinného vláknitého materiálu. Po hydrolýze vzniká hydrocelulosa, poté je čištěna filtrací. Následně je sprejově sušena a tím jsou získány pórovité částice mikrokrystalické celulosy.^{1, 2}

Tato látka je prakticky nerozpustná ve vodě, v acetonu, v bezvodém ethanolu, v toluenu, ve zředěných kyselinách. Mírně se rozpouští v roztoku hydroxidu sodného o 5% koncentraci.¹ Teplota tání se pohybuje mezi 260 – 270 °C. Specifický povrch částic se liší podle stupně rozdrobnění mikrokrystalické celulosy, například u Avicelu PH-102 je specifický povrch 1,06-1,12 m²/g.² Částice mikrokrystalické celulosy jsou na obrázku č. 4.



Obr. č. 4 Částice mikrokrytalické celulosy (FMC Biopolymer), zvětšeno 100x^{cit. 2}

Použití ve farmaceutické technologii

Mikrokrytalická celuloza je důležitou látkou ve farmaceutické technologii. Nejčastěji se používá jako plnivo do tablet nebo kapslí. Tablety mohou být připravovány jak vlhkou, tak i suchou granulací. Dále se používá jako adsorbent, rozvolňovadlo a jako činidlo zabraňující suspendaci částic.² V tabulce č. 1 lze vidět různé koncentrace mikrokrytalické celulosy z hlediska jejího využití.

Tab. č. 1 Použití mikrokrytalické celulosy podle její koncentrace²

Použití	Koncentrace [%]
Adsorbent	20 – 90
Kluzná látka	5 -20
Plnivo	20 - 90
Rozvolňovadlo	5 - 15

Stabilita a podmínky uchovávání

Mikrokrystalická celulóza je stabilní pevný hygroskopický materiál. Měl by být uchováván v dobře uzavřené nádobě, v suchu a chladnu. Látka je nestabilní v přítomnosti silných oxidačních činidel.²

Inkompatibility

Mikrokrystalická celulóza je považována za relativně netoxický a nedráždivý materiál, který se po orálním podání nevstřebává do systémové cirkulace. Konzumace vyšších dávek může mít projímavé účinky, nicméně tento účinek je nepravděpodobný, pokud je mikrokrystalická celulóza použita jako plnivo do tablet. Pokud je člověk vystaven této látce, pracuje s ní a je v kontaktu s prachem z mikrokrystalické celulosy, může dojít k podráždění očí. Proto se doporučuje použít ochranu očí, obličeje a rukou.²

6.1.3 Charakterizace stearanu hořečnatého

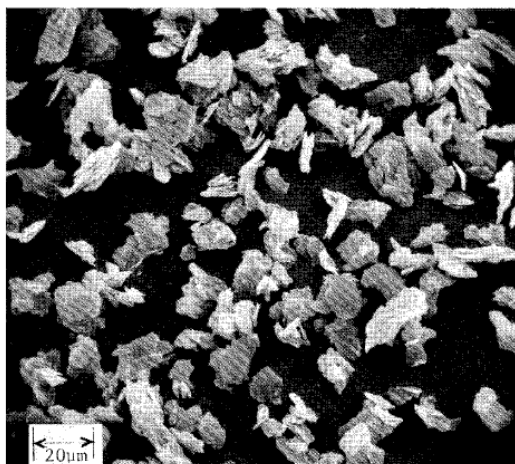
Definice

Stearan hořečnatý (Magnesium stearate) je podle evropského lékopisu PhEur 2005 směs hořečnatých solí s různými mastnými kyselinami obsahující hlavně kyselinu stearovou a kyselinu palmitovou, v menším množství potom jiné mastné kyseliny. Obsah daný lékopisem by měl být pro hořčík minimálně 4,0-5,0 % (počítáno na vysušenou látku), pro kyselinu stearovou ve frakci mastných kyselin minimálně 40,0 % a pro součet obsahů kyseliny stearové a kyseliny palmitové ve frakci mastných kyselin nejméně 90,0 %. Sumárním vzorcem je $C_{36}H_{70}MgO_4$, strukturní vzorec je $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$. Molární hmotnost je 591,34.³

Vlastnosti

Stearan hořečnatý, je bílý nebo téměř bílý prášek, na omak se může jevit mastný. Ihned po kontaktu s kůží na ni adhezuje. Charakteristickou chuť má podobnou jako kyselina stearová. Ve vodě se nerozpouští, nerozpustný je i v ethanolu, ethanolu 95% a etheru. Částečně je rozpustný v horkém benzenu

a horkém ethanolu 95%. Specifický povrch částic se pohybuje v rozmezí 1,6 – 14,8 m²/g.² Teplota tání se pohybuje mezi 117 – 150 °C. Stearan hořečnatý lze připravit reakcí vodných roztoků chloridu hořečnatého se stearanem sodným nebo reakcí s oxidem, hydroxidem nebo uhličitánem hořečnatým se stearovou kyselinou za zvýšené teploty.^{1, 2} Jednotlivé částice jsou znázorněny na obrázku č. 5.



Obr. č. 5 Částice stearanu hořečnatého, zvětšeno 600x cit. 2

Použití ve farmaceutické technologii

Ve farmaceutické technologii se tato látka uplatňuje jako kluzná látka, která je přidáváno do tablet a tobolek. V těchto farmaceutických formulacích se nachází v koncentraci 0,25 – 5,0 %. Další využití stearanu hořečnatého je v kosmetice, a to například při výrobě krémů.²

Stabilita a podmínky uchovávání

Stearan hořečnatý je stabilní látka, měla by být uchovávána v dobře uzavřených nádobách, v suchu a v chladu.²

Inkompatibility

Stearan hořečnatý by neměl přijít do styku se silnými kyselinami a hydroxidy, se solemi železa. Problém by mohl nastat při kombinaci se silně oxidujícími materiály. Dále tato látka nemůže být používána společně s acetylsalicylovou kyselinou, vitamíny a většinou alkalických solí. Pokud je látka podávána orálně v tabletách jako

farmaceutický excipient, je netoxická. Nadměrná konzumace může způsobit laxativní účinek nebo podráždění sliznic. Při vystavení prachu z této látky může dojít k podráždění horních cest dýchacích, kašlání a dušení. Při práci s látkou je doporučováno chránění očí a použití rukavic.²

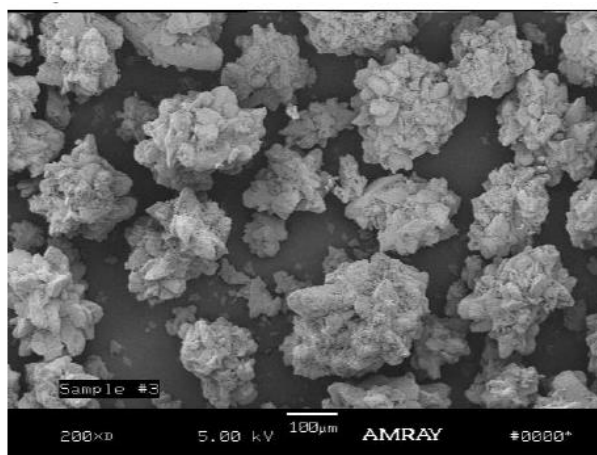
6.1.4 Charakterizace hydrogenfosforečnanu vápenatého

Definice

Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý (Calcii hydrogenophosphas anhydricus) je sloučenina, která obsahuje 98,0 – 103,0 % hydrogenfosforečnanu vápenatého. Vzorcem lze vyjádřit jako CaHPO_4 . Molární hmotnost je 136,06. Komerčně je dodáván jako Di-Cafos, Emcompress a další.^{1, 2}

Vlastnosti

Hydrogenfosforečnan vápenatý je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek.^{1, 2} Krystaly mohou být i bezbarvé. Je bez chuti a zápachu. Není rozpustný ve vodě, v ethanolu 96% a etheru. Ve zředěné kyselině chlorovodíkové a dusičné se rozpouští. Při teplotě kolem 425 °C dochází k rozkladu na kalcium pyrofosfát. Velikost částic závisí na komerční značce, například Emcompress anhydrous má velikost částic kolem 136 μm . Specifický povrch částic se pohybuje od 20,0 – 35,0 m^2/g .² Tvar částic je znázorněn na obrázku č. 6.



Obr. č. 6 Částice hydrogen fosforečnanu vápenatého, zvětšeno 200x^{cit. 2}

Použití ve farmaceutické technologii

Ve farmacii se tato látka používá jako plnivo a také jako zdroj vápníku ve výživových doplncích. Pokud je na plnivo vyvíjen vyšší tlak, může dojít k víčkování tablet. Tato látka má také abrazivní vlastnosti, tudíž je nutné do tabletoviny přidat kluznou látku. Vyrábí se dva typy této látky lišící se velikostí částic.²

Stabilita a podmínky uchovávání

Bezvodý fosforečnan vápenatý není hygroskopická látka, je stálý při pokojové teplotě. Vzdušná vlhkost nemá vliv na tvorbu případného dihydrátu. Látka by měla být uchovávána v uzavřené nádobě v suchu.²

Inkompatibility

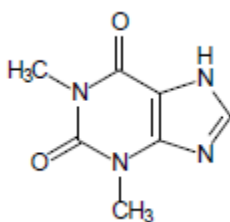
Jak už bylo uvedeno výše, látka obsahuje vápník, z toho plyne, že toto plnivo by nemělo být použito k výrobě tetracyklinových antibiotik. Dále záleží, jestli jsou částice této látky mleté či nikoliv, a to kvůli měnícímu se pH. Bezvodý mletý hydrogenfosforečnan bude na povrchu částic zásaditý, nemletý bude mít kyselé pH. Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého bude mít na povrchu zásadité pH. Znalost acidity a bazicity je důležitá pro léčiva, která jsou citlivá na kyselé nebo zásadité prostředí.²

V ostatních směrech je tato látka hojně užívána ve farmaceutických přípravcích, v potravinách, zubních pastách, a je obecně považována za netoxický a nedráždivý materiál.²

6.1.5 Charakterizace theofylinu

Definice

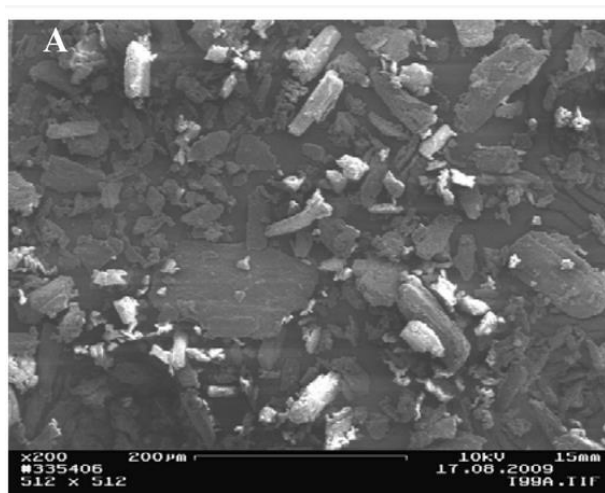
Theofylin (Theophyllum) je účinná látka, zařazující se do separand. Chemicky se jedná o 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-2H-purin-2,6(1H)-dion. Sumárním vzorcem lze vyjádřit jako $C_7H_8N_4O_2$.¹ Strukturní vzorec je názornější a je uveden na obrázku č. 7.



Obr. č. 7 Strukturní vzorec theofylinu ¹

Vlastnosti

Tato látka má bílou nebo téměř bílou barvu, prášek je tvořen krystaly. Theofylin se těžce rozpouští ve vodě. Mírně se rozpouští v bezvodém ethanolu. Dále je rozpustný v roztocích alkalických hydroxidů, v amoniaku a v minerálních kyselinách.¹ Tvar částic je zachycen na snímku elektronového mikroskopu na obrázku č. 8.



Obr. č. 8 Částice theofylinu, zvětšeno 200x ^{cit. 4}

Z hlediska farmakologických vlastností se theofylin řadí mezi xantiny. Užívá se při akutní i chronické léčbě astma bronchiale. Hlavním účinkem je relaxace brochiálních hladkých svalů. Mimo jiné má účinky psychostimulační, diuretické a způsobuje koronární vazodilataci.⁵

Stabilita a podmínky uchovávání

Theofylin by měl být uchováván při teplotě 25 °C, v dobře uzavřeném obalu, aby byl chráněn před vlhkostí.⁵

Inkompatibility

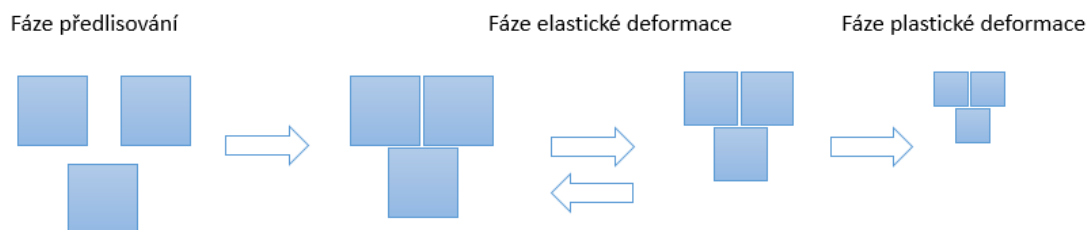
Společně s theofylinem by neměla být podávána Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*). Třezalka se chová jako induktor enzymu, tudíž po společném podání může dojít ke snížené dostupnosti theofylinu. Tento jev může vést k vzniku obstrukční poruchy ventilace. Dále se theofylin nedoporučuje kombinovat s erytromycinem, který může způsobit předávkování theofylinem. Příznaky se mohou projevovat ve větší míře u dětí, a to neklidem, křečemi, zvracením, tachykardií, dýchacími obtížemi, fibrilací, srdeční zástavou a dalšími příznaky.⁵

6.2 Stresová relaxace

Metoda stresové relaxace je hojně využívána v oblasti farmacie, zpracovávání kovů a v potravinářství. Kromě testu stresové relaxace lze pro hodnocení lisovacího procesu využít například záznam síla-dráha nebo lisovací rovnice. Pomocí testu stresové relaxace je možné zjistit a porovnávat vlastnosti různých plniv, léčivých látek i směsí různých látek a hodnotit proces z hlediska viskoelastického chování materiálu.⁶

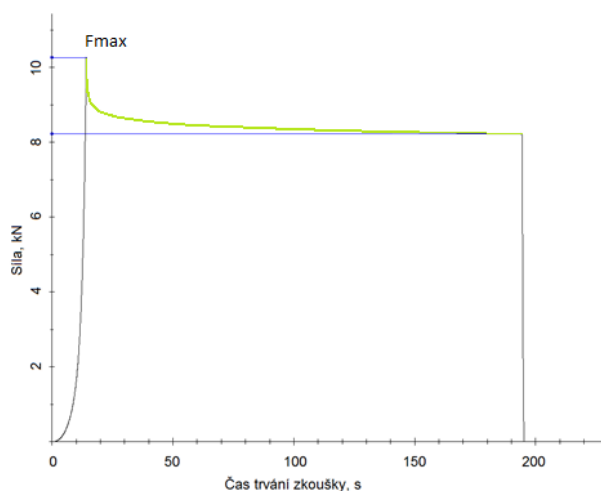
Lisovací proces můžeme rozdělit do 3 fází. Během těchto tří fází dochází ke stlačování materiálu a tvorbě tablety. Jedná se o fázi předlisování, kdy dochází k vytlačování vzduchu mezi částicemi a k přímému kontaktu povrchů částic. Poté následuje fáze elastické deformace, při které dochází k zmenšování objemu částic a zvyšování elastické energie. V této fázi jde o reverzibilní proces. Ve třetí fázi, kterou lze nazvat jako fáze plastické deformace neboli ireverzibilní proces, se elastická energie změní na plastickou a mezi částicemi může docházet ke vzniku nových vazeb, například Van der Waalsovy síly, vodíkové vazby.⁶ Přítomnost těchto vazeb potvrdily různé studie, například Van der Waalsovy síly byly pozorovány a měřeny pomocí metody AFM (Atomic Force Microscopy) ve studii Qin Li.⁷ Vodíkové vazby byly zkoumány na celulóse za pomoci FTIR (Fourier transform infrared spectroscopy).⁸

Po dosažení maximální síly, která je vynaložena při lisování tablety, následuje fáze relaxace tablety. Během této doby dochází ke změně objemu, snižování počtu vytvořených vazeb při lisování a také ke změně pevnosti tablety. Konečným výsledkem je vylisovaná tableta.⁶ Probíhající proces je graficky znázorněn na obrázku č. 9.



Obr. č. 9 Fáze lisovacího procesu⁶

Stresová relaxace hodnotí stav mezifáze. Po dosažení maximální lisovací síly dojde k zastavení procesu lisování a udržuje se konstantní výška horního lisovacího trnu. Potom je možné po určitou dobu sledovat pokles síly působící na horní lisovací trn. Výsledkem je graf závislosti lisovací síly [kN] na čase [s].⁶ Stav mezifáze je znázorněn křivkou, která je zbarvená zeleně na obrázku č. 10. F_{max} značí maximální lisovací sílu.

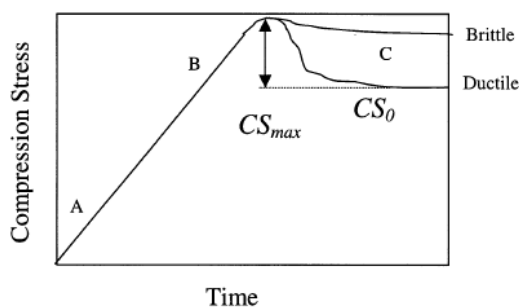


Obr. č. 10 Schéma záznamu testu stresové relaxace

6.2.1 Hodnocení stresové relaxace

6.2.1.1 Jednobodová metoda

Pro hodnocení stresové relaxace bylo vyvinuto několik modelů. Prvním typem je tzv. jednobodová metoda. Ta využívá poměru: CS_{max}/CS_0 , kterou ve svém experimentu využili Narayan P. a Hancock B. C.⁹ Zkratka CS_{max} vyjadřuje maximální lisovací tlak vyvíjený na tabletu na začátku měření stresové relaxace a CS_0 je tlak vynaložený na tabletu na konci časové prodlevy, při které je stresová relaxace sledována. CS_{max} a CS_0 jsou vyjadřovány v jednotkách MPa. Schéma závislosti lisovací síly na čase je znázorněno na obrázku č. 11. Písmeno A označuje fázi, kdy dochází k přeskupování částic, tento děj je vratný a jedná se o elasticickou deformaci. Písmeno B vyjadřuje fázi, kdy dochází k nevratnému ději. V této fázi probíhají plastické deformace materiálu. Ve třetí fázi, označené písmenem C, je udržován konstantní tlak a v této fázi dále probíhají deformace.



Obr. č. 11 Schéma závislosti lisovací síly na čase pro jednobodovou metodu⁹

Touto metodou, jak už vyplývá z názvu, získáme jen jeden parametr. Ten udává viskoelastické vlastnosti materiálu, ale jen těsně po lisování. Metoda je nevýhodná tím, že podle ní není možné popsat celý lisovací proces.

Výzkum Narayana P. a Hancocka B. C. se zabýval porovnáváním vlastností různých plniv. Zaměřili se na sledování vlastností částic, mechanických vlastností a povrchových nerovností. K měření byly použity různé látky, mikrokrytalická celulóza, kyselina fumarová, mannitol, monohydrát laktosy, sprejově sušená laktosa, sacharóza a dihydrát fosforečnanu vápenatého. Bylo zjištěno, že použité materiály se liší hodnotou CS_{max}/CS_0 . Podle naměřených hodnot byly materiály rozděleny do dvou skupin. Do první skupiny tvárných materiálů, s hodnotou CS_{max}/CS_0 blízkou 1,3 – 1,4, patřila fumarová kyselina, manitol a mikrokrytalická celulóza. Do druhé skupiny křehkých materiálů spadá monohydrát laktosy, sprejově sušená laktosa, sacharóza a dihydrát fosforečnanu vápenatého. Poté sledovali povrch materiálů po vylisování. Povrch byl ovlivněn tím, jestli je látka plastická nebo křehká. Látky, které se chovali při lisování jako křehké, měly po vylisování hladký povrch. Materiály chovající se plasticky se vyznačovaly drsným povrchem. Bylo zjištěno, že povrchové vlastnosti materiálu souvisí s jejich mechanickými vlastnostmi.⁹

6.2.1.2 Exponenciální metoda hodnocení

Důležitým modelem pro vyhodnocování stresové relaxace je Maxwellův model. Byl pojmenovaný podle skotského fyzika Jamese Clerka Maxwella.¹⁰ Tento model je tvořen sériovým spojením pístu a pružiny.¹¹ Píst vyjadřuje plastické těleso

a pružina vyjadřuje elastické těleso. Na obrázku č. 12 je schéma znázorňující pružinu a píst.



Obr. č. 12 Schéma vyjadřující Maxwellův model ¹¹

Později K. J. Laylin využil tento model a vytvořil dvojexponenciální rovnici, kterou využil ve svém experimentu.¹² Použil ji pro výzkum viskoelastických vlastností filmů používaných ke stabilizaci povrchů (rovnice 1). Použitými materiály byly například hemoglobin, ovalbumin, lysozym, žloutkový lipoprotein a další povrchově aktivní materiály.

$$F = A^{-\alpha t} \cdot B^{-\beta t} \quad (1)$$

F [N] označuje sílu. Písmena A, B, α , β jsou empirické veličiny. Písmeno t [s] vyjadřuje čas.

Dále bylo zjištěno, že přesnějšího vyjádření bude dosaženo za pomoci trojexponenciální rovnice.¹³ Tato rovnice poskytuje přesnější popis viskoelastických vlastností materiálu (rovnice 2).

$$CP(t) = A_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + A_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + A_3 e^{-\frac{t}{T_3}} + A_0 \quad (2)$$

CP [MPa] vyjadřuje lisovací tlak, A_1 , A_2 , A_3 , A_0 [MPa] jsou parametry elasticity. A_1 vyjadřuje tlak, při kterém dochází k přeskupení částic, A_2 se rovná tlaku, který způsobí elastické deformace, A_3 je zodpovědný za plastické deformace, A_0 udává, jaký tlak zůstal v lisovaném materiálu po časové prodlevě. Pro čas je označení t [s]. T_1 , T_2 , T_3 [s] jsou relaxační konstanty. Tyto parametry poté dále slouží k výpočtu plasticity měřeného materiálu (rovnice 3).

$$P_i = A_i \cdot T_i \quad (3)$$

Plasticita P_i se vypočítá jako součin parametru elasticity A_i s relaxační konstantou T_i . Jednotkou plasticity je [MPa·s]. Tyto parametry slouží k hodnocení a porovnání viskoelastických vlastností pomocných a účinných látek.

Tato rovnice byla použita například při porovnání různých plniv určených pro přímé lisování tablet. Experimentem se zabývali Řehula M., Adámek R., Špaček V. Bylo zkoušeno pět různých materiálů, mikrokrytalická celulóza (MCC a CEL), hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), manitol (MAN), monohydrát laktosy (LMH), hydrogenfosforečnan vápenatý monohydrát (DHCP). Byl sledován pokles síly během 180 sekund. Pro vyhodnocení kromě trojexponenciální rovnice byla použita i jednobodová metoda využívající poměr maximálního tlaku ku tlaku na konci sledované časové prodlevy (180s). Touto studií bylo zjištěno, které materiály mají elastické vlastnosti a které mají tendenci se během lisovacího procesu rozpadat.¹³ Parametry elasticity A_{1-3} a plasticity P_{1-3} pro použité materiály, které byly naměřeny a vypočítány jsou uvedeny v tabulce č. 2 a 3.

Tab. č. 2 Parametry elasticity¹³

	A_{T1} (MPa)		A_{T2} (MPa)		A_{T3} (MPa)	
	x	s	x	s	x	s
MCC	15.758	0.213	7.973	0.101	6.884	0.088
CEL	15.754	0.207	9.075	0.112	8.756	0.096
HPMC	18.503	0.219	11.320	0.133	9.397	0.119
MAN	18.223	0.262	11.048	0.125	12.587	0.129
LMH	8.365	0.180	4.563	0.055	4.043	0.057
DHCP	5.532	0.097	4.340	0.063	6.778	0.091

Tab. č. 3 Parametry plasticity¹³

	P_{T1} (MPas)		P_{T2} (MPas)		P_{T3} (MPas)	
	x	s	x	s	x	s
MCC	3.2493	0.1348	25.0141	1.3365	411.6479	5.4565
CEL	3.9833	0.1589	33.3424	2.0155	557.9670	9.1853
HPMC	5.0296	0.2412	43.5275	2.1255	576.8125	8.9522
MAN	5.1160	0.3654	45.8595	2.3564	854.1947	14.5681
LMH	1.8603	0.0215	16.1939	0.9512	255.9144	4.1534
DHCP	2.1529	0.0870	27.1113	1.6584	424.8550	15.8260

Dále byla rovnice využita pro porovnání dvou metod charakterizujících lisovací proces.¹⁴ Pro experiment byla použita mikrokrytalická celulóza, laktosa a dihydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Výsledky byly vyhodnoceny metodou síla-dráha a trojexponenciální rovnicí pro test stresové relaxace. Hodnocení za pomoci trojexponenciální rovnice je přesnější metodou, jelikož se zabývá celou časovou prodlevou při stresové relaxaci. U hodnocení síla dráha je tomu jinak, zaznamenávají se výsledky pouze před a po prodlevě. Bylo zjištěno, že obě metody jsou srovnatelné, i když jsou založeny na jiných principech. Nejvyšší hodnotou plasticity se vyznačovala mikrokrytalická celulóza.

6.2.1.3 Model podle Pelega

Další model používaný pro vyhodnocení stresové relaxace je model podle Pelega, jedná se o metodu používanou zejména v potravinářství.¹⁵ Pro výpočet platí vztah (4).

$$Y(t) = \frac{F_{max} - F_t}{F_{max}} \quad (4)$$

F_{max} [N] označuje maximální dosaženou sílu při lisování. F_t [N] je definována jako síla v čase t [s]. $Y(t)$ je parametr charakterizující úbytek síly v čase t [s]. Pro vyhodnocení je nutná linearizace hodnot za použití rovnice (5) nebo (6). Hodnota t [s] je čas, a a a b jsou konstanty.

$$\frac{t}{Y(t)} = \frac{1}{ab} + \frac{t}{a} \quad (5)$$

$$Y(t) = \frac{1abt}{1 + bt} \quad (6)$$

Tyto tři rovnice použili pro výzkum Yuichi Ozeki et. al., kteří se zabývali porovnáváním vlastností tablet vyráběných potahováním za sucha (konvenční způsob) a potahováním tablet za sucha v jednom kroku.¹⁶ Materiál pro výrobu tablet byl monohydrát laktosy, kukuřičný škrob a hydroxypropylcelulóza. Záznam síly byl pozorován 15 minut po odlehčení horního trnu lisu. Výsledkem měření bylo zjištění,

že oba typy tablet vyráběných různým způsobem se vyznačují stejnými křivkami pro stresovou relaxaci.

Dále byla metoda aplikována ve studiích, například pro zjištění kvality sýrů během zrání¹⁷ nebo pro zjištění elastických vlastností asijských nudlí¹⁸. Tyto studie byly také hodnoceny metodou dle Pelega. Použili však jiné vyjádření, které není potřeba linearizovat (rovnice 7).

$$\frac{P(0) \cdot t}{P(0) - P(t)} = k_1 + k_2 \cdot t \quad (7)$$

$P(0)$ označuje sílu v čase nula, $P(t)$ je síla v čase t [s], k_1 a k_2 jsou konstanty a t [s] vyjadřuje čas. Výsledkem je opět úbytek síly v čase.

Rovnice č. 7 byla také použita pro měření absorpce vody v potravinách. Byl proveden experiment s fazolemi¹⁹ a cizrnou²⁰. Potraviny byly namočené ve vodě, poté byla vypočítána absorpce vody odvozená z Pelegova modelu.

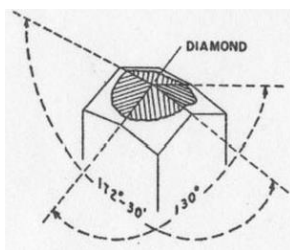
6.2.2 Použití stresové relaxace

Jak už bylo uvedeno výše, test stresové relaxace je hojně používán v různých oblastech. Zaměřme se na použití ve farmacii. Tato metoda byla uplatněna například při experimentu pro zjištění časově závislé deformace čtyř různých látek při stresové relaxaci, zabývali se tím Rees J. E., Tsardaka K. D.²¹ Jako materiál pro výrobu tablet byly použity mikrokrystalická celulosa (Avicel PH102), částečně předbobtnaný kukuřičný škrob (Starch 1500), bezvodá laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý (Emcompress). Data byla zpracována pomocí hyperbolického vyjádření, stresová relaxace udává lepší výsledky při linearizaci. Díky tomu bylo možné měřit tři viskoelastické parametry: ΔF_0 , $\Delta F/\Delta t$ a t' . ΔF_0 [N] vyjadřuje celkovou viskoelastickou sílu v čase nula. $\Delta F/\Delta t$ [N s⁻¹] je okamžitý poměr stresové relaxace a t' [s] je relaxační poločas. Experiment využíval metody Baba a Nagafuji. Experimentem bylo zjištěno, že laktosa a dihydrogenfosforečnan vápenatý podléhají pomalejší deformaci než škrob nebo celulosa, tudíž laktosa a dihydrogenfosforečnan vápenatý mají vyšší hodnoty visko-elastické síly v čase nula ΔF_0 . Dále bylo zjištěno, že maximální zatížení u celulosy a škrobu nemá výrazný vliv na relaxační poločas t' .

Naopak u laktosy a dihydrogenfosforečanu vápenatého, došlo ke změně t' o 50 % a 225 %, a to při změně zatížení z 2 kN na 6 kN.

Dále byla stresová relaxace využita pro zjištění, zda při skladování tablet chloridu sodného v suché atmosféře vzrůstá pevnost v závislosti na velikosti částic a pórovitosti.²² Pro experiment byl použit chlorid sodný o třech různých velikostech částic. Stresová relaxace byla provedena pomocí přístroje Lloyd M 30 K při různých velkých tlacích. Při maximálním tlaku 50, 75, 100, 150, 275 [MPa] byl přístroj zastaven a během 20 minut byl sledován pokles síly v tabletě. Bylo zjištěno, že časová závislost částicové deformace není zodpovědná za vzrůstající pevnost tablet chloridu sodného v suché atmosféře. Nicméně tímto experimentem byl potvrzen vliv velikosti částic a pórovitosti při stresové relaxaci.

Stresová relaxace hrála důležitou roli v experimentu pro zjištění kinetiky deformace krystalů acetaminofenu.²³ Cílem bylo získat parametry, které mohou být použity k předpovězení kinetiky lisování tablet. Díky stresové relaxaci bylo možno zjistit dva parametry, aktivační energii a aktivační objem. Pro provedení experimentu byl použit krystalický acetaminofenový prášek a zařízení Instron stress strain analyzer. Pro interpretaci byl využit model podle Halsey-Eyringa (tří částicový model stresové relaxace). K porovnání hodnot získaných ze stresové relaxace byl použit test mikroindentace. Jde o test měřící odolnost materiálu k plastickým deformacím. Lze zjistit tvrdost krystalů za pomoci nízkého zatížení. Test je využitelný hlavně pro křehké materiály. Funguje za pomoci vtláčovacího tělíska pyramidového-diamantového tvaru se specifickou geometrií (schéma na obrázku č. 13), který působí na materiál umístěný pod tělískem. V této studii se zabývali problémem s víčkováním tablet, které může být ovlivněno granulovacím procesem. Ten lze vylepšit, ale problém přímo nevyřeší, jelikož dojde k pozměnění kvality a ceny tablet.



Obr. č. 13 Schéma vlačovacího tělíska²⁴

Další studie se zabývala zjištěním elastické relaxace škrobových tablet během vysouvání tablet z matrice.²⁵ Materiál použitý pro tento experiment byl předbobtnaný škrob (Starch 1500). Pro lisování byl použit Lloyds testing machine. Během fáze vysouvání tablety podléhají elastické relaxaci. Pozorování ukázalo, že je možný vztah mezi vysouvací silou tablet a výškovou elastickou relaxací tablet (třecí síla tablety + elastická energie v tabletě). Měření ukázalo, že dochází k periodickému střídání expanze a kontrakce. Amplitudy expanzí a kontrakcí jsou závislé na uložené elastické energii v lisované tabletě. Bylo zjištěno, že tablety, které jsou lisovány nižší rychlostí, rozptylují vnitřní uloženou energii plastickým tokem.

Stresová relaxace byla použita pro experiment, který se zabýval hodnocením vlastností tablet během lisování a zjištěním fyzikálních vlastností tablet OSDRC (One-Step Dry-Coated tablets).²⁶ Experiment byl prováděn kvůli nově vynalezeným tabletám, které jsou připravovány jednokrokově s potahováním za sucha. Jako materiál byl použit acetaminofen a chlorid draselný. Tablety byly připraveny klasickým způsobem a novým (OSDRC). Tablety byly připraveny ze stejných materiálů, se stejnou hmotností a byly lisovány pod stejným tlakem. Radiální pevnost byla stejná u obou typů tablet. Lepší výsledky při zkoušce na oděr tablet měly OSDRC tablety. Lepší vlastnosti pro lisování vykazoval acetaminofen-OSDRC než klasicky připravované tablety. Výhodou OSDRC je, že materiály s horšími vlastnostmi pro lisování (např. chlorid draselný), mohou být umístěny do jádra tablety. Jádro je potaženo filmem, který umožňuje snadnější výrobu tablet, kterým může být např. acetaminofen.

Zkoumáním viskoelastických vlastností pelet metodou elastického zotavení se zabýval Marco Cespi et. al.²⁷ K přípravě směsi byla použita mikrokrytalická celulóza

a monohydrát laktosy. Látky byly smíchány v různých poměrech a byly zkoušeny 4 směsi A, B, C, D. Směs A obsahovala největší podíl monohydrátu laktosy a nejméně mikrokrytalické celulosy. Ve směsi B bylo stejné množství laktosy a celulosy. Ve směsi C byl větší podíl celulosy a menší podíl laktosy. Směs D obsahovala pouze celulosu. Procentuální složení směsí je uvedeno v tabulce č. 4.

Tab. č. 4 Složení směsí ²⁷

Směs	Laktosa monohydrát [%]	Mikrokrytalická celulosa [%]
A	75	25
B	50	50
C	25	75
D	0	100

Bylo zjištěno, že největší hodnotu elastického zotavení E_R má směs D s největším podílem mikrokrytalické celulosy. Z toho plyne, že má větší elastické vlastnosti než laktosa. Mikrokrytalická celulosa je tudíž vhodná pro zlepšení elastických a tvárných vlastností materiálu.

V potravinářství byla tato metoda stresové relaxace využita pro testování různých kultivarů brambor (Kufri Jyoti, Kufri Badshah, Pukhraj).²⁸ Byli zjišťovány rozdíly mezi obsaženým škrobem. Před experimentem byly brambory nakrájeny na plátky a vařeny 30 minut ve vodě. Poté byl proveden test stresové relaxace. Pro interpretaci výsledků byl použit Maxwellův model se čtyřmi elastickými elementy. Elastické moduly tří kultivarů brambor se lišily. Kufri Badshah a Kufri Jyoti se vyznačovaly vyššími hodnotami elastického modulu než kultivar Pukhraj.

Dále byl test stresové relaxace využit pro zkoumání viskoelastických vlastností různých kultivarů granátového jablka (Ardestani, Shishekap and Malas).²⁹ Tento test byl proveden kvůli zjištění pevnosti a zralosti ovoce. Pro vyhodnocení byl použit Maxwellův model. V další studii bylo zkoumáno pět druhů potravin: agarový gel, maso, uzený sýr, mozzarella a bílý opečený chléb.³⁰ Tyto potraviny byly podrobeny

stresové relaxaci, čas relaxace byl stanoven na 10 minut. Poté byly zjišťovány různé viskoelastické vlastnosti potravin.

Stresová relaxace nachází své uplatnění i ve výzkumu zabývajícím se vlastnostmi materiálů. Nejsou to jen materiály používané ve farmacii, ale i slitiny různých kovů. Například ve studii Yingying Zonga et. al. se zabývali plastickou deformací materiálu a stresovou relaxací u slitiny titanu za vysoké teploty.³¹ Plastická deformace probíhala 60 minut a stresová relaxace probíhala 30 minut. Oba děje probíhaly za vysoké teploty 600 °C, 650 °C, 700 °C a 750 °C. Struktura slitiny byla pozorována elektronovým mikroskopem a metodou EBSD (Electron back-scattered diffraction), která slouží k pozorování krystalografické struktury materiálů.

Dále byla zkoumána například slitina hliníku, zinku, hořčíku a mědi ve studii J. F. Chena.³² Slitina byla podrobena testu stresové relaxace ve třech fázích. Poté byla opět pozorována mikrostruktura materiálu.

Stresová relaxace byla také použita pro sledování viskoelastických vlastností u skleněných vláken vyztužených polymerními sloučeninami.³³ Byly použity čtyři typy různých vláken. Čas pro sledování stresové relaxace byl různý, podle typu materiálu (10 minut, 14,5 minuty, 27 minut, 26,25 minuty). Výsledky byly zpracovány podle Maxwelllova modelu.

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Pro experiment bylo použito 6 surovin:

Laktosa SpheroLac 100 (dále jen SpheroLac)

Šarže: 5995

Výrobce: Meggle, Wasserburg, Německo

Mikrokrystalická celulóza Comprecel 102 (dále jen Comprecel)

Šarže: C1307086

Výrobce: Mingtai Chemical Co., LTD., Taiwan

Hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150 (dále jen

Di-Cafos A150)

Šarže: MV4000

Výrobce: Budenheim, Německo

Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160 (dále jen

Di-Cafos D160)

Šarže: MV5030

Výrobce: Budenheim, Německo

Stearan hořecnatý

Šarže: C334749

Výrobce: JRS Pharma GmbH & Co. Kg., Německo

Theofylin

Šarže: TAM/10071

Výrobce: Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Hradec Králové, Česká republika

7.2 Použité přístroje

Digitální váhy KERN 440 – 33N (Gottl Kern & Sohn GmbH, Německo), váživost 200 g, přesnost 0,01 g.

Mísící krychle Erweka KB 15S (Erweka GmbH, Německo) byla použita pro mísení tabletoviny.

Analytické váhy A&D HR 120 (A&D Company Limited, Japonsko), váživost je maximálně 120 g, citlivost je 0,1 mg, byly použity pro navažování směsí pro jednotlivé tablety.

Lisovací přípravek Adamus HT (Machine Factory Group, Szczecin, Polsko) byl použit jako matrice pro lisování tablet.

Zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu Zwick GmbH (Ulm, Německo) bylo použito k vylisování tablet. Je tvořeno horní čelistí, která je pohyblivá, a dolní nepohyblivou čelistí.

Digitální úchylkoměr Mitutoyo 543-683B Absolute Digimatic Indicator (Mitutoyo, Kawasaki, Japonsko) byl použit pro měření průměrů a výšek tablet.

7.3 Postup práce

Nejprve byly připraveny tabletoviny, ze kterých byly vylisovány tablety. Při procesu lisování byly měřeny parametry stresové relaxace. Poté byly tablety změřeny, rozdrceny a byla sledována kinetika drcení tablet. Zjištěné hodnoty byly zpracovány do tabulek a grafů.

7.3.1 Příprava tabletovin

Pro přípravu tabletovin jsem použila 6 látek. SpheroLac, Compressel, stearan hořečnatý, Di-Cafos A150, Di-Cafos D160 a theofylin. Celkem jsem připravila 15 tabletovin, které jsem rozdělila do třech skupin označených písmenem A, C a E. Každou skupinu jsem připravila v 5 různých koncentracích: A1 – A5, C1 – C5 a E1 – E5. Přesné složení jednotlivých tabletovin je uvedeno v tabulkách č. 5, 6, 7. Po navážení jsem látky umístila do mísící krychle. Při mísení se krychle otáčela rychlostí 105 otáček, mísení probíhalo po dobu 5 minut.

Tab. č. 5 Složení směsi A

Směs A	A1 [g]	A2 [g]	A3 [g]	A4 [g]	A5 [g]
Di-Cafos D160	-	20,01	40,02	60,03	80,07
Compressel	80,07	59,92	40,03	20,03	-
Theofylin	19,60	20,51	19,52	19,48	19,54
Stearan hořečnatý	0,4992	0,507	0,5063	0,5006	0,5001

Tab. č. 6 Složení směsi C

Směs C	C1 [g]	C2 [g]	C3 [g]	C4 [g]	C5 [g]
Di-Cafos A150	-	20,02	40,02	60,02	80,05
Compressel	80,04	60,03	40,01	20,03	-
Theofylin	19,52	19,40	19,49	19,52	19,55
Stearan hořečnatý	0,5006	0,5003	0,5003	0,5012	0,5004

Tab. č. 7 Složení směsi E

Směs E	E1 [g]	E2 [g]	E3 [g]	E4 [g]	E5 [g]
SpheroLac	-	20,02	40,01	60,05	80,03
Comprecel	80,03	60,03	40,06	20,03	-
Theofylin	19,55	19,52	19,53	19,52	19,56
Stearan hořečnatý	0,5008	0,5004	0,5005	0,5004	0,5002

7.3.2 Měření stresové relaxace

Pro hodnocení parametrů stresové relaxace jsem vylišovala tablety z připravených tabletovin pomocí lisovacího přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Szczecin, Polsko) a pomocí zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, Ulm, SRN). Navážku s hmotností 500 mg s přesností $\pm 0,500$ mg jsem volně nasypala do matrice se zajištěným dolním trnem. Matrice měla průměr 13 mm. Poté jsem vložila horní lisovací trn a po dvojitém sklepnutí jsem umístila matici mezi čelisti lisovacího stroje. Tablety jsem lisovala při nastavení přístroje:

Metoda měření	diferenční dráha
Okamžik vynulování dráhy	na předzatižení
Zatížení – zkušební cyklus	standardní síla 1 kN
Odlehčení zkušební cyklus	standardní síla 2 N
Rychlost cyklů	dráha příčnicku 0,5 mm/s
Definované síly pro zatížení	10 000 N
Prodleva na ref. hod. síly při zatížení	180 s
Předzatižení	2 N
Rychlost předzatižení	0,5 mm/s

Prodleva na předzatížení	bez prodlevy
Čas na dosažení předzatížení	60 s
Vynulovat sílu na předzatížení	ano
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	není požadován
Zkušební délka vzorku	100 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE:	100 mm/min.

Po ukončení lisování jsem z přístroje vyjmula matrici. Poté jsem vysunula čep zajišťující dolní lisovací trn a lehce poklepala na horní lisovací trn, až vypadla vylisovaná tableta. Tento proces se nadále opakoval u všech dalších lisovaných tablet. V každé skupině jsem hodnotila 10 tablet. Záznam protokolu stresové relaxace je na obrázku č. 14. Naměřené parametry byly zaznamenávány programem testXpert V 9.01.

Zk. parametry:

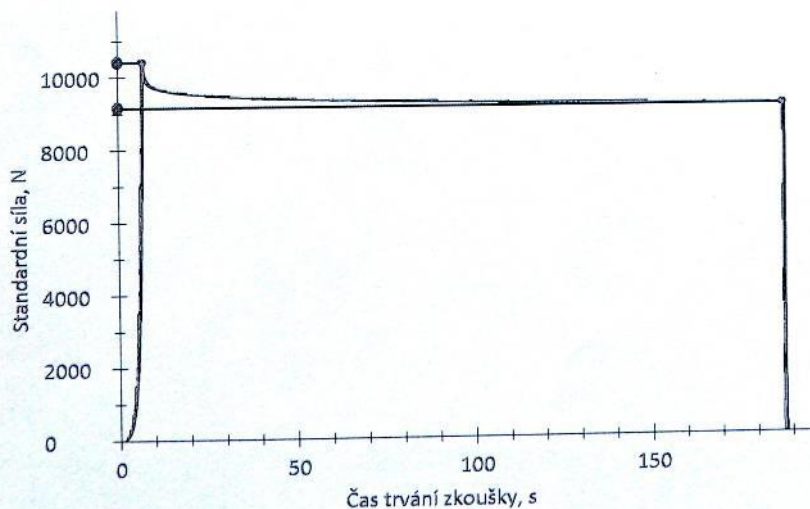
Zákazník : Stresová relaxace
Zkoušel(a) : Hofmanová

Materiál : A4- SR
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčník Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	F max N	E 1 Nm	E 2 Nm	E 3 Nm	E max Nm	E lis Nm	h při Fmax mm	h při odlehčení mm	F po 180s N
1	10421,37	10,030	4,622	1,524	16,18	6,15	1,91	2,30	9172,00
2	10406,19	10,001	4,646	1,520	16,17	6,17	1,92	2,31	9145,41
3	10440,08	10,387	4,669	1,524	16,58	6,19	1,92	2,31	9174,17
4	10420,01	10,228	4,668	1,490	16,39	6,16	1,91	2,30	9167,70
5	10436,18	10,209	4,612	1,511	16,33	6,12	1,88	2,27	9193,88
6	10417,03	10,657	4,720	1,490	16,87	6,21	1,94	2,32	9152,96
7	10406,12	10,028	4,644	1,505	16,18	6,15	1,92	2,30	9141,29
8	10407,84	9,150	4,606	1,479	15,23	6,08	1,90	2,29	9165,19
9	10426,98	10,051	4,680	1,519	16,25	6,20	1,92	2,31	9177,35
10	10397,61	9,783	4,642	1,492	15,92	6,13	1,91	2,30	9150,32

Grafické záznamy zkoušek:



Obr. 14. Protokol – test stresové relaxace

7.3.3 Hodnocení parametrů stresové relaxace

Parametry stresové relaxace jsem získala z programu testXpert V 9.01. Výsledky jsem dále zpracovala v programu Origin Pro 7.5 a Excel 2013. Těmito programy jsem získala hodnoty pro výpočet parametrů stresové relaxace. Pro výpočet jsem použila rovnici stresové relaxace (viz. rovnice 2) a rovnici pro výpočet plasticity (viz rovnice 3).

Dále jsem pro hodnocení získaných parametrů stresové relaxace použila program QC Expert. V tomto programu jsem získané hodnoty zpracovala do krabicových grafů.

Krabicový graf, často označován jako Box Plot, umožňuje vizualizaci rozložení naměřených hodnot.³⁴ Je možné z něj vyčíst medián, symetrii a variabilitu dat a odlehlé hodnoty. Tento graf je vhodný pro porovnání podobných dat v jednotlivých sloupcích.

Schéma tohoto grafu je znázorněné na obrázku č. 15.³⁵ Graf se rozděluje na horní a dolní mez vnitřních hradeb. Tato mez je označována tenkou čarou, často nazývaná jako tzv. vousy, které představují maximální nebo minimální hodnoty. Krabice je rozdělena na horní a dolní kvartil. „Víko“ se nazývá také 75. percentil a je to hodnota, nad kterou se vyskytuje 25 % nejvyšších hodnot a pod kterou se vyskytuje 75 % hodnot.³⁶ 25. percentil představuje „dno“ a je to hodnota, nad kterou se nachází 75 % hodnot a pod kterou se vyskytuje 25 % nejnižších hodnot. Mezi kvartily se nachází medián. Medián společně s horním a dolním kvartilem tvoří tzv. mezikvartilové rozpětí, které udává oblast prostředních 50 % hodnot. Odlehlé hodnoty jsou v grafu označeny jako jednotlivé body.



Obr. č. 15 Schéma krabicového grafu ³⁵

7.3.4 Kinetika drcení tablet

Po změření parametrů stresové relaxace a vylisování tablet jsem za pomoci digitálního úchylkoměru Mitutoyo 543-683B změřila průměr a výšku tablety. Hodnoty jsem zapisovala do tabulek. Poté jsem měřila mechanickou odolnost tablet. Tablety jsem hodnotila na zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, Ulm, SRN) při těchto parametrech: rychlost cyklu 5 N/s a předzatížení 4 N, lisovací síla 15000 N. Získala jsem hodnoty drtící síly, které jsem dále použila pro výpočet radiální pevnosti (rovnice 8).

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi d h} \quad (8)$$

Kdy RP je radiální pevnost, jednotkou jsou [MPa]. DS označuje drtící sílu [N], d [mm] je průměr tablety a h [mm] označuje výšku tablety.

8 Tabulky a grafy

8.1 Vysvětlivky pro tabulky a grafy

A ₁ -A ₃	[MPa]	parametry elasticity
A1-A5		směs A1-A5
C1-C5		směs C1-C5
d	[mm]	průměr tablety
DS	[N]	drtící síla
E1-E5		směs E1-E5
h	[mm]	výška tablet
P ₁ -P ₃	[MPa·s]	plasticita
RP	[MPa]	radiální pevnost
s		směrodatná odchylka
T ₁ -T ₃	[s]	relaxační konstanta
ø		průměr hodnot

8.2 Tabulky

8.2.1 Stresová relaxace

Tab. č. 8 Parametry stresové relaxace pro směsi A1 – A5

		A ₁ [MPa]	T ₁ [s]	A ₂ [MPa]	T ₂ [s]	A ₃ [MPa]	T ₃ [s]	P ₁ [MPa·s]	P ₂ [MPa·s]	P ₃ [MPa·s]
A1	ø	6,78	0,37	4,36	4,45	5,04	68,03	2,54	19,43	343,06
	s	0,16	0,01	0,11	0,20	0,05	1,46	0,06	1,00	10,11
A2	ø	6,05	0,37	3,95	4,68	4,78	69,91	2,26	18,49	334,33
	s	0,04	0,00	0,02	0,05	0,05	0,44	0,02	0,21	5,20
A3	ø	5,00	0,38	3,37	4,99	4,22	71,58	1,89	16,80	301,87
	s	0,04	0,00	0,01	0,06	0,07	0,56	0,01	0,23	6,94
A4	ø	3,59	0,38	2,53	5,32	3,25	73,30	1,36	13,45	238,38
	s	0,03	0,00	0,02	0,03	0,03	0,50	0,01	0,14	3,72
A5	ø	1,55	0,36	1,15	6,10	1,70	84,95	0,56	7,03	144,06
	s	0,03	0,01	0,02	0,13	0,05	1,19	0,02	0,26	5,18

Tab. č. 9 Parametry stresové relaxace pro směsi C1 – C5

		A ₁ [MPa]	T ₁ [s]	A ₂ [MPa]	T ₂ [s]	A ₃ [MPa]	T ₃ [s]	P ₁ [MPa·s]	P ₂ [MPa·s]	P ₃ [MPa·s]
C1	ø	6,78	0,37	4,36	4,45	5,04	68,03	2,54	19,43	343,06
	s	0,16	0,01	0,11	0,20	0,05	1,46	0,06	1,00	10,11
C2	ø	6,29	0,38	4,14	4,78	5,22	70,18	2,41	19,77	366,16
	s	0,06	0,00	0,02	0,03	0,02	0,27	0,03	0,15	2,45
C3	ø	5,48	0,39	3,74	5,13	5,23	72,05	2,16	19,22	376,69
	s	0,05	0,01	0,03	0,07	0,07	0,45	0,02	0,29	6,38
C4	ø	4,52	0,42	3,28	5,74	5,10	76,68	1,90	18,81	391,19
	s	0,11	0,01	0,09	0,08	0,08	0,61	0,05	0,53	4,77
C5	ø	3,01	0,42	2,20	5,86	3,46	84,75	1,26	12,91	293,15
	s	0,21	0,07	0,05	0,49	0,09	1,96	0,08	0,79	10,94

Tab. č. 10 Parametry stresové relaxace pro směsi E1 – E5

		A ₁ [MPa]	T ₁ [s]	A ₂ [MPa]	T ₂ [s]	A ₃ [MPa]	T ₃ [s]	P ₁ [MPa·s]	P ₂ [MPa·s]	P ₃ [MPa·s]
E1	ø	6,78	0,37	4,36	4,45	5,04	68,03	2,54	19,43	343,06
	s	0,16	0,01	0,11	0,20	0,05	1,46	0,06	1,00	10,11
E2	ø	6,19	0,37	4,01	4,59	4,81	70,46	2,31	18,41	339,05
	s	0,05	0,01	0,02	0,04	0,02	0,37	0,03	0,12	2,72
E3	ø	5,40	0,37	3,53	4,68	4,35	71,50	1,97	16,51	310,97
	s	0,02	0,01	0,02	0,05	0,02	0,30	0,03	0,14	1,55
E4	ø	4,32	0,36	2,89	4,90	3,74	74,15	1,58	14,15	277,60
	s	0,04	0,00	0,02	0,05	0,04	0,52	0,03	0,15	4,02
E5	ø	2,84	0,35	1,93	4,62	2,12	72,71	0,99	8,93	154,42
	s	0,02	0,01	0,02	0,09	0,02	0,86	0,02	0,16	2,74

8.2.2 Kinetika drcení tablet

Tab. č. 11 Kinetika drcení tablet směsí A1 - A5

		d [mm]	h [mm]	DS [N]	RP [MPa]
A1	ø	13,03	2,90	235,15	3,97
	s	0,01	0,09	15,00	0,21
A2	ø	13,05	2,82	191,96	3,33
	s	0,01	0,03	6,14	0,11
A3	ø	13,05	2,64	137,23	2,54
	s	0,01	0,02	3,19	0,07
A4	ø	13,06	2,41	90,57	1,50
	s	0,02	0,03	4,16	0,11
A5	ø	13,05	2,29	54,15	1,16
	s	0,01	0,04	5,22	0,12

Tab. č. 12 Kinetika drcení tablet směsí C1 - C5

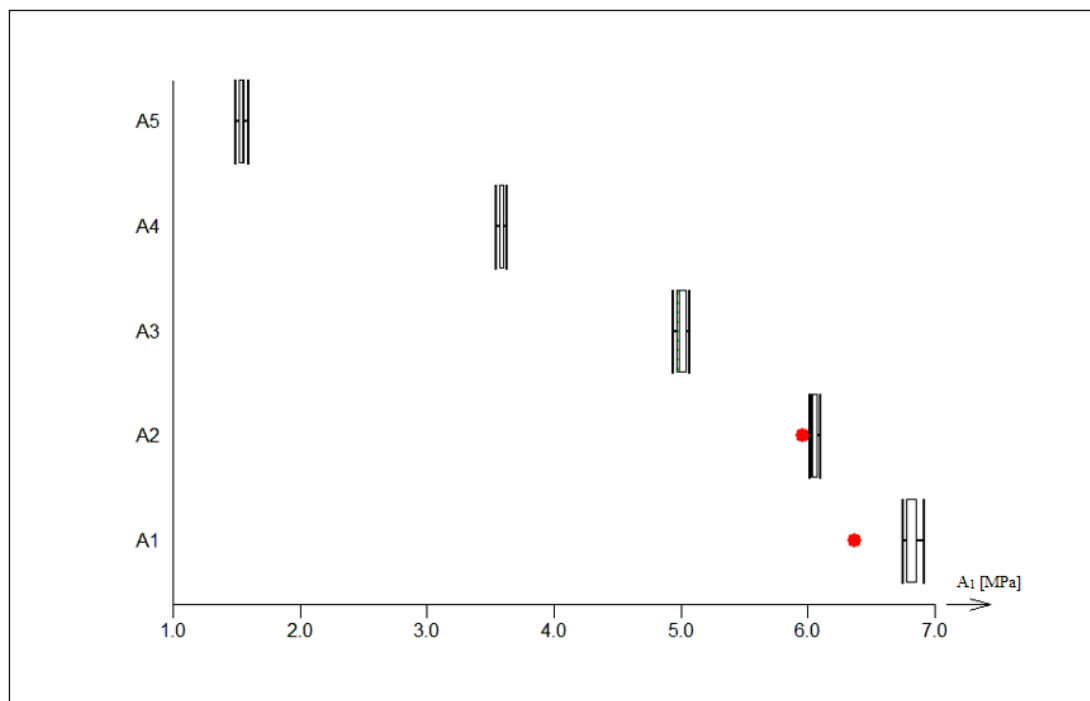
		d [mm]	h [mm]	DS [N]	RP [MPa]
C1	ø	13,03	2,90	235,15	3,97
	s	0,01	0,09	15,00	0,21
C2	ø	13,05	2,82	182,89	3,17
	s	0,01	0,02	7,19	0,13
C3	ø	13,07	2,70	118,53	2,14
	s	0,01	0,01	4,66	0,08
C4	ø	13,08	2,61	74,21	1,38
	s	0,01	0,03	6,02	0,11
C5	ø	13,10	2,50	39,24	0,76
	s	0,01	0,02	2,49	0,05

Tab. č. 13 Kinetika drcení tablet směsí E1 -E5

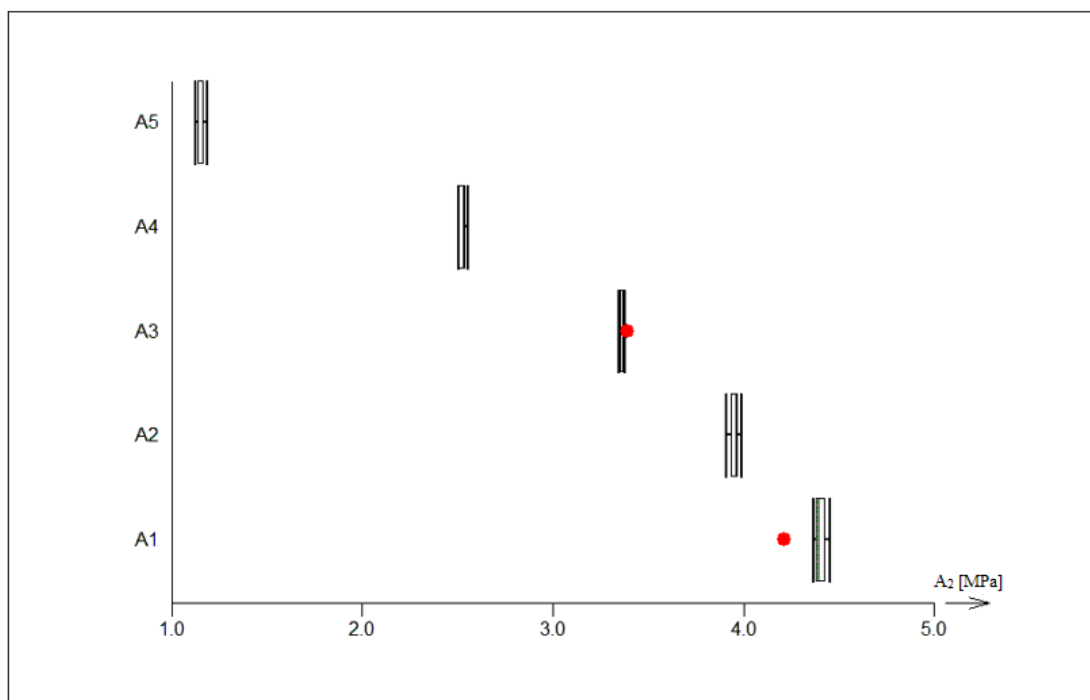
		d [mm]	h [mm]	DS [N]	RP [MPa]
E1	ø	13,03	2,90	235,15	3,97
	s	0,01	0,09	15,00	0,21
E2	ø	13,05	2,93	168,31	2,81
	s	0,01	0,04	6,99	0,10
E3	ø	13,06	2,93	106,83	1,78
	s	0,01	0,02	5,81	0,10
E4	ø	13,06	2,91	59,98	1,00
	s	0,01	0,04	3,60	0,07
E5	ø	13,08	2,89	24,17	0,41
	s	0,01	0,03	4,77	0,08

8.3 Grafy

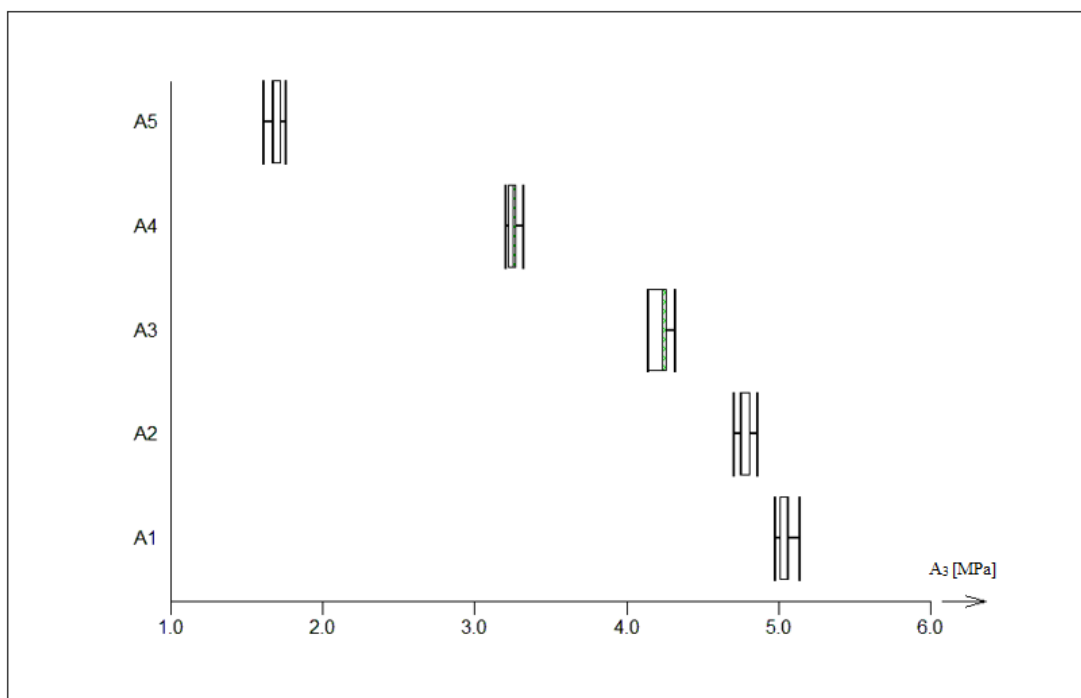
Graf č. 1 Porovnání směsí A v závislosti na parametru A_1



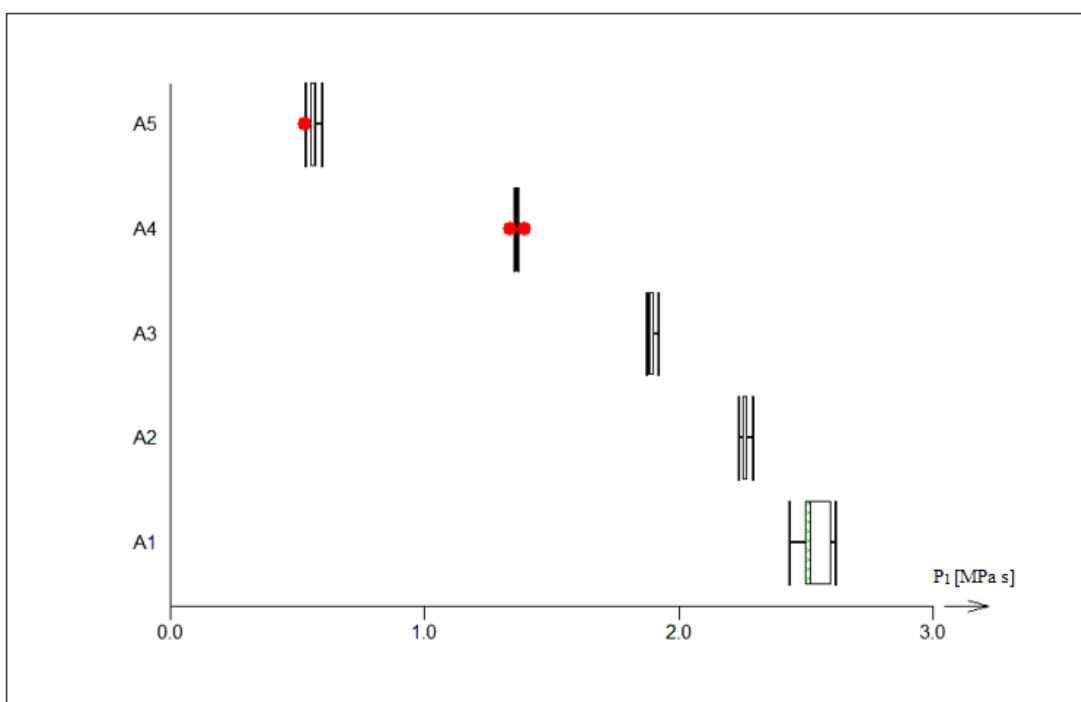
Graf č. 2 Porovnání směsí A v závislosti na parametru A_2



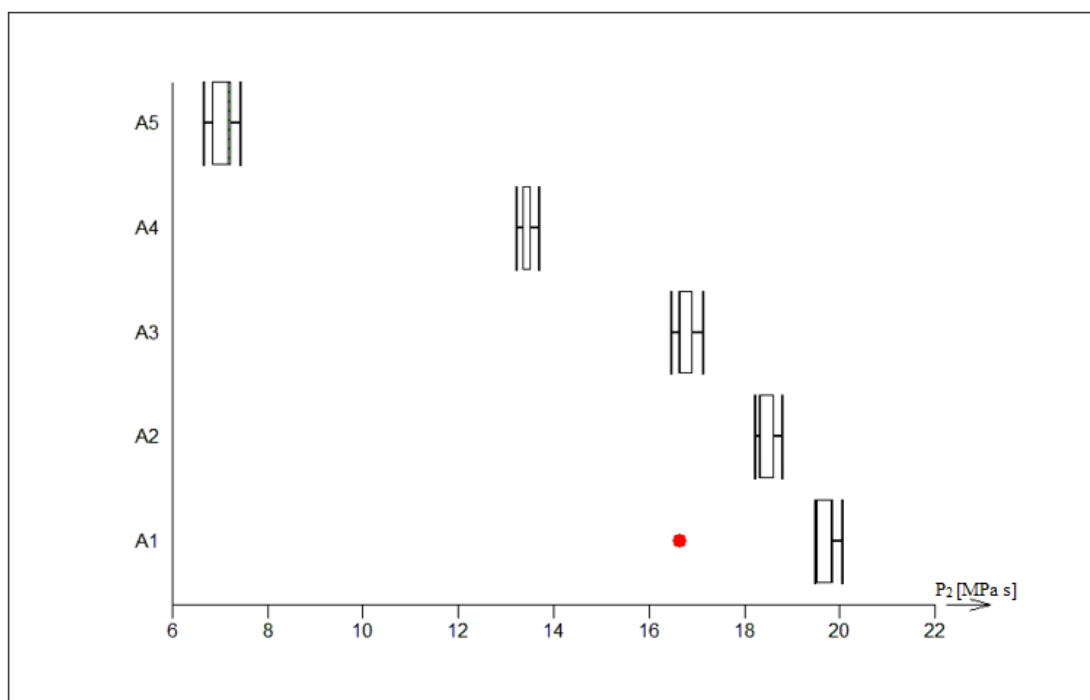
Graf č. 3 Porovnání směsí A v závislosti na parametru A_3



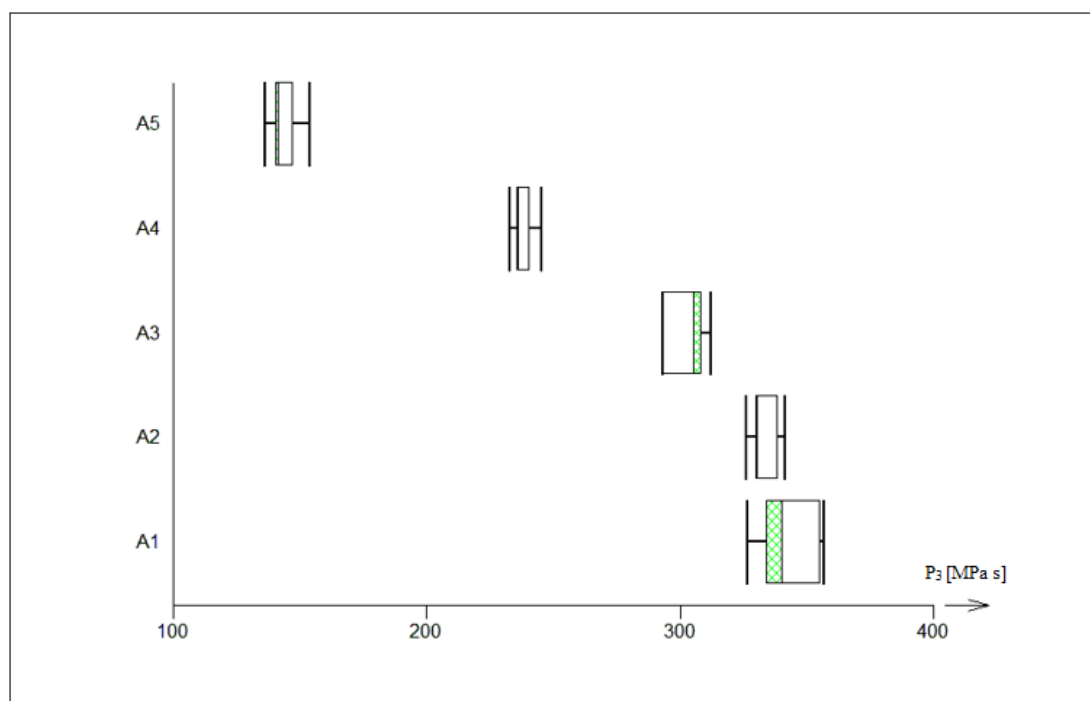
Graf č. 4 Porovnání směsí A v závislosti na parametru P_1



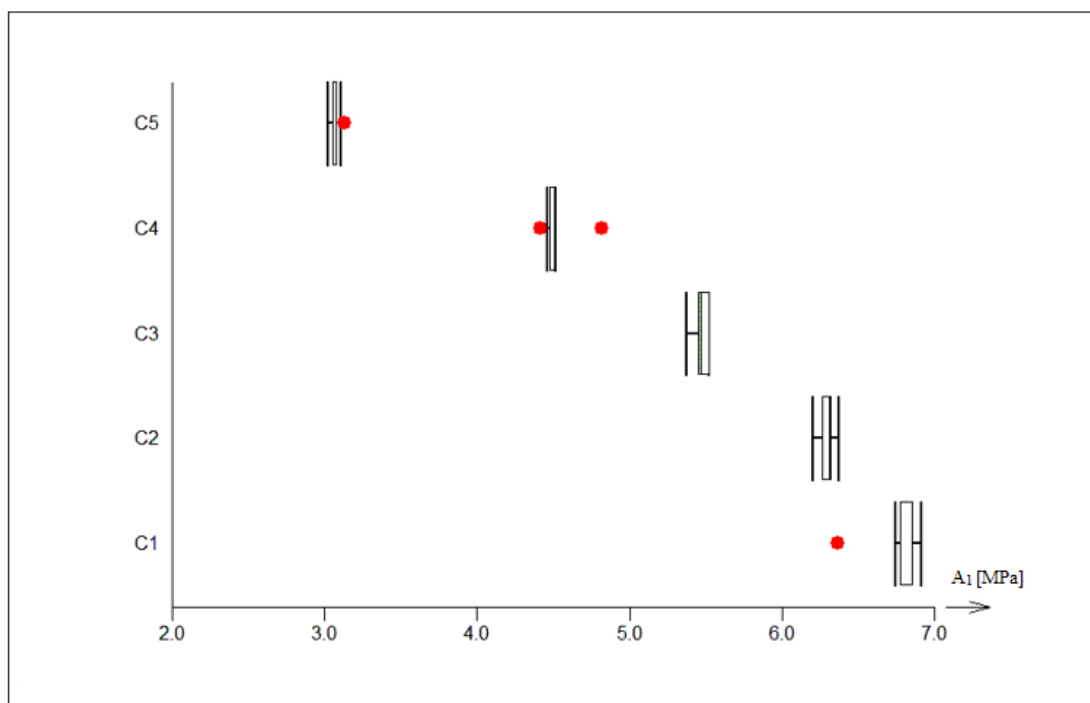
Graf č. 5 Porovnání směsí A v závislosti na parametru P_2



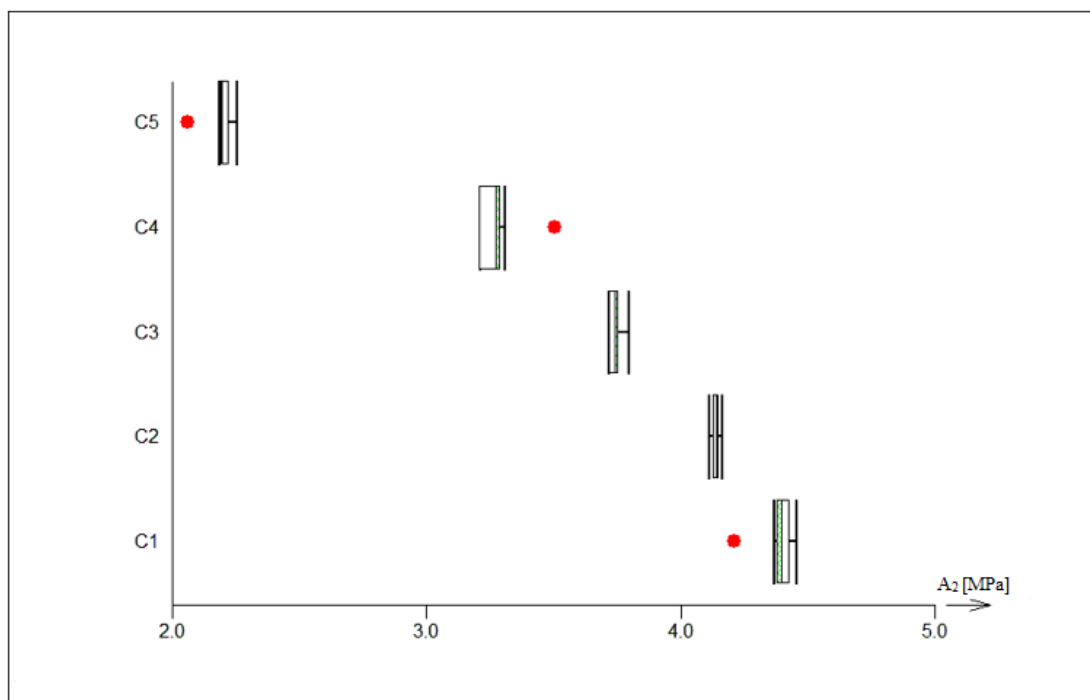
Graf č. 6 Porovnání směsí A v závislosti na parametru P_3



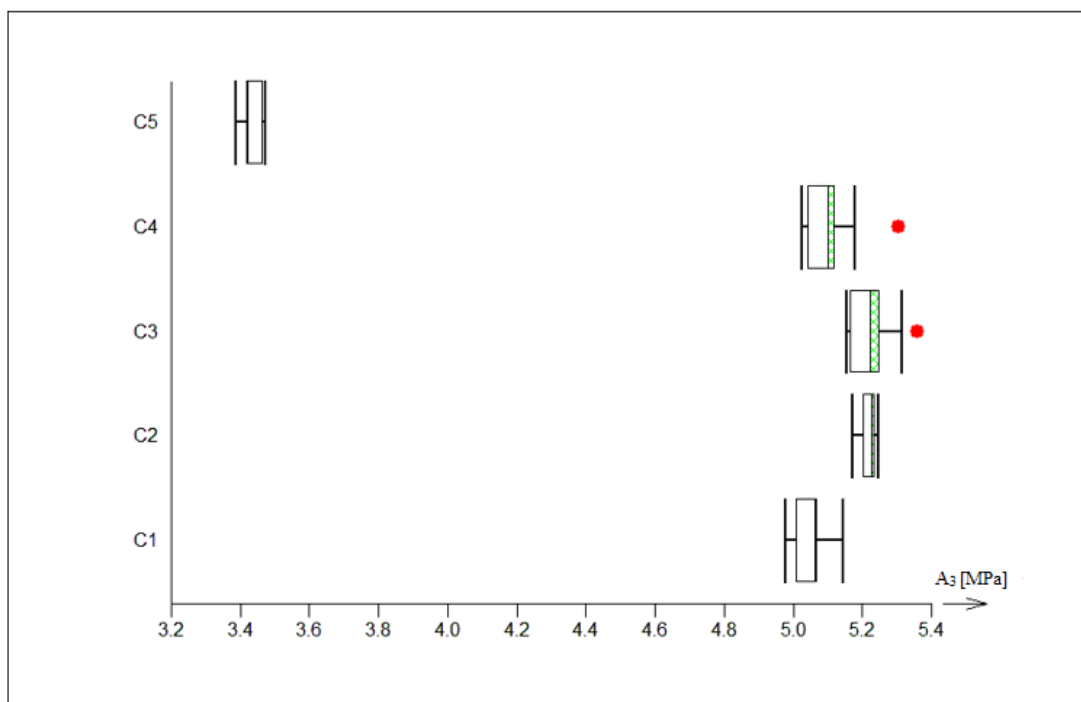
Graf č. 7 Porovnání směsí C v závislosti na parametru A_1



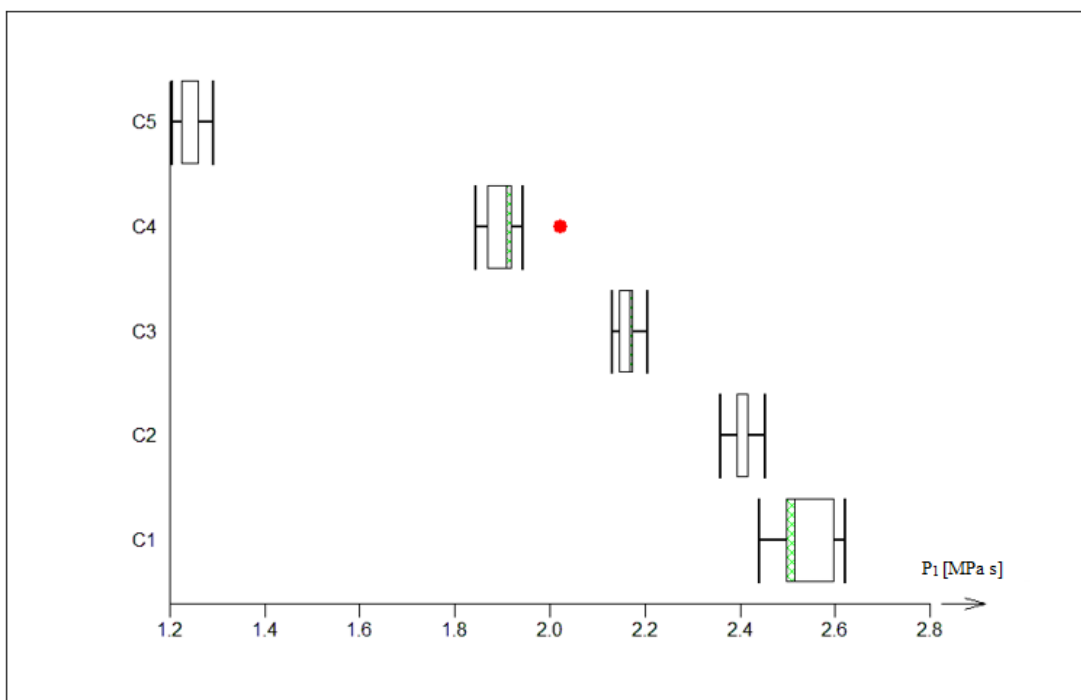
Graf č. 8 Porovnání směsí C v závislosti na parametru A_2



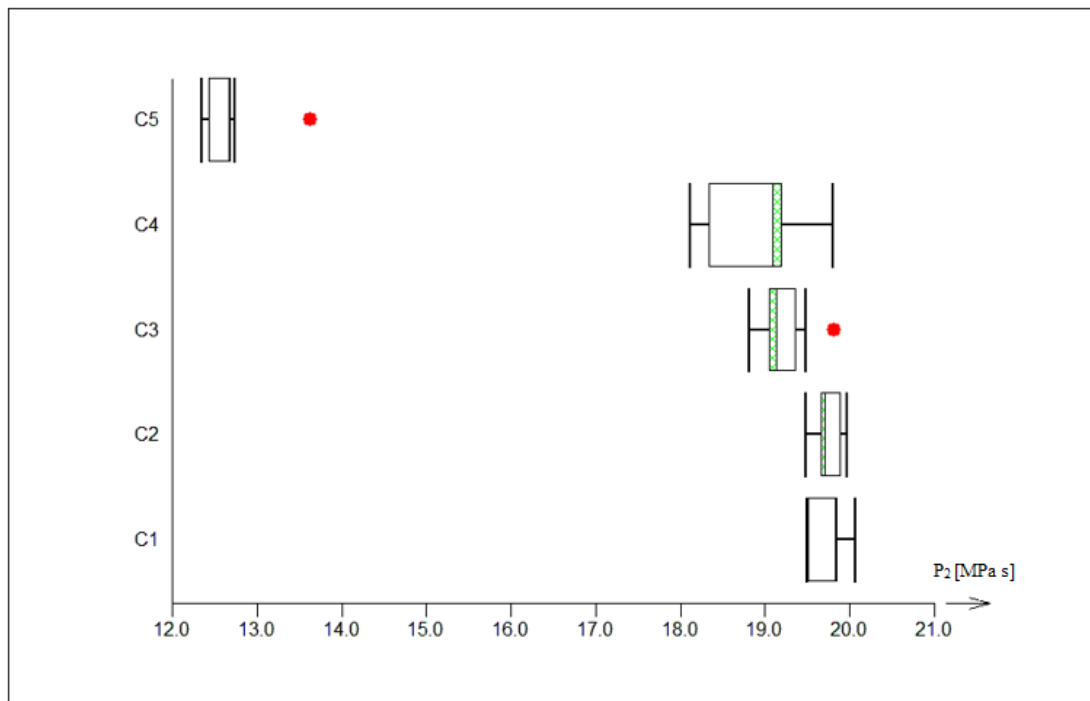
Graf č. 9 Porovnání směsí C v závislosti na parametru A_3



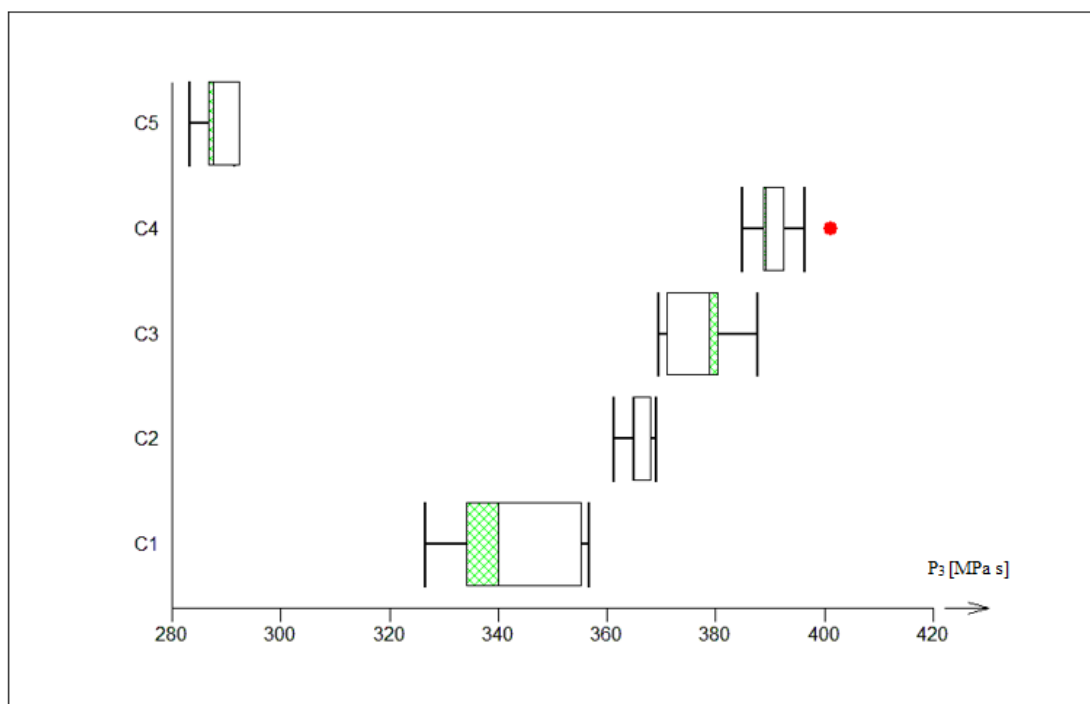
Graf č. 10 Porovnání směsí C v závislosti na parametru P_1



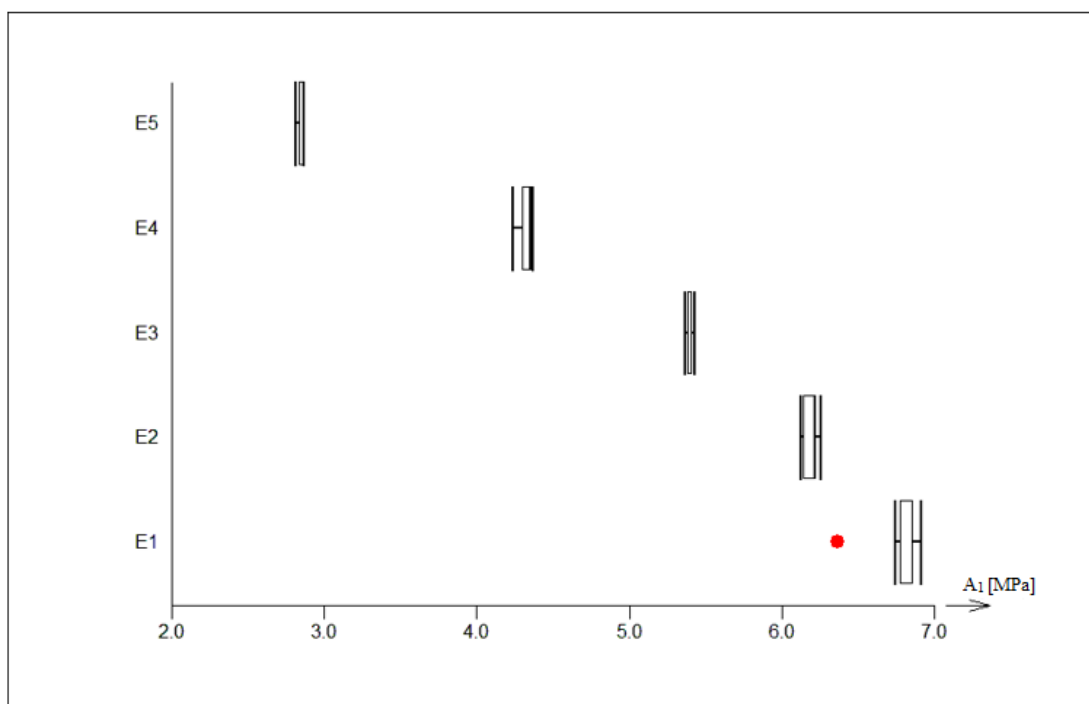
Graf č. 11 Porovnání směsí C v závislosti na parametru P_2



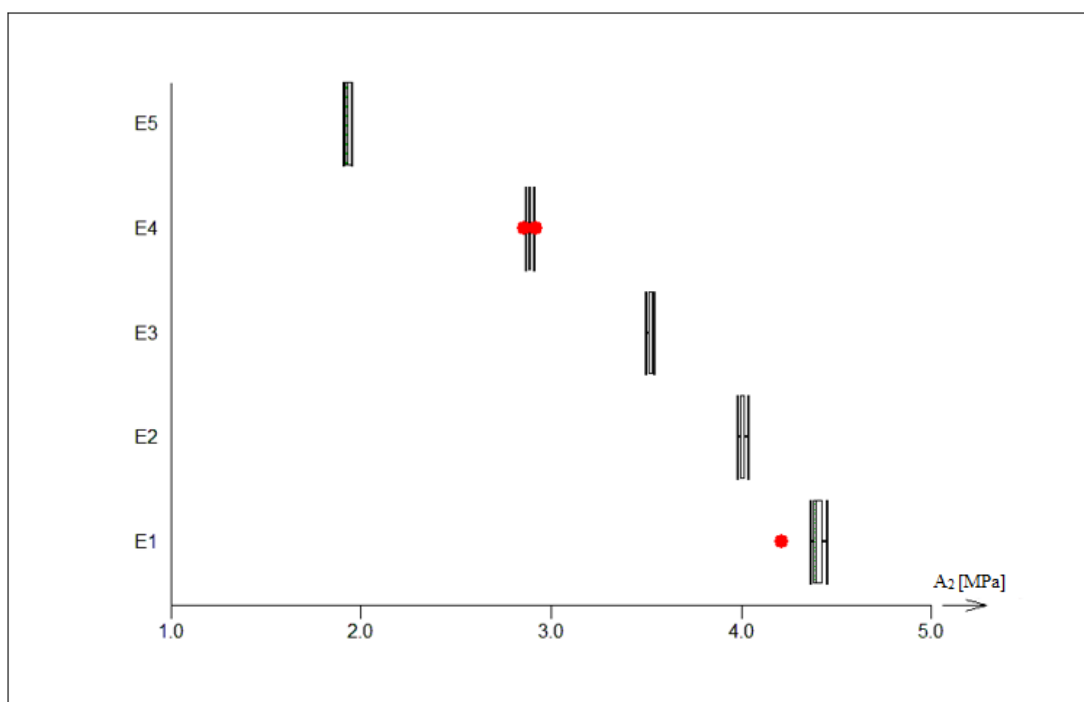
Graf č. 12 Porovnání směsí C v závislosti na parametru P_3



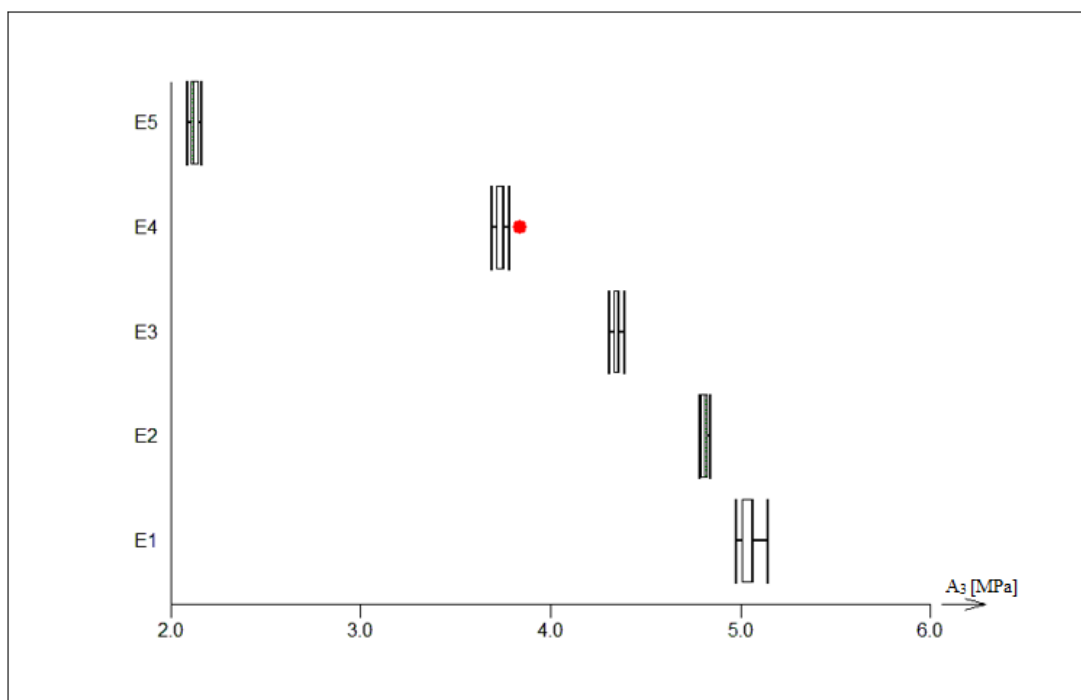
Graf č. 13 Porovnání směsí E v závislosti na parametru A_1



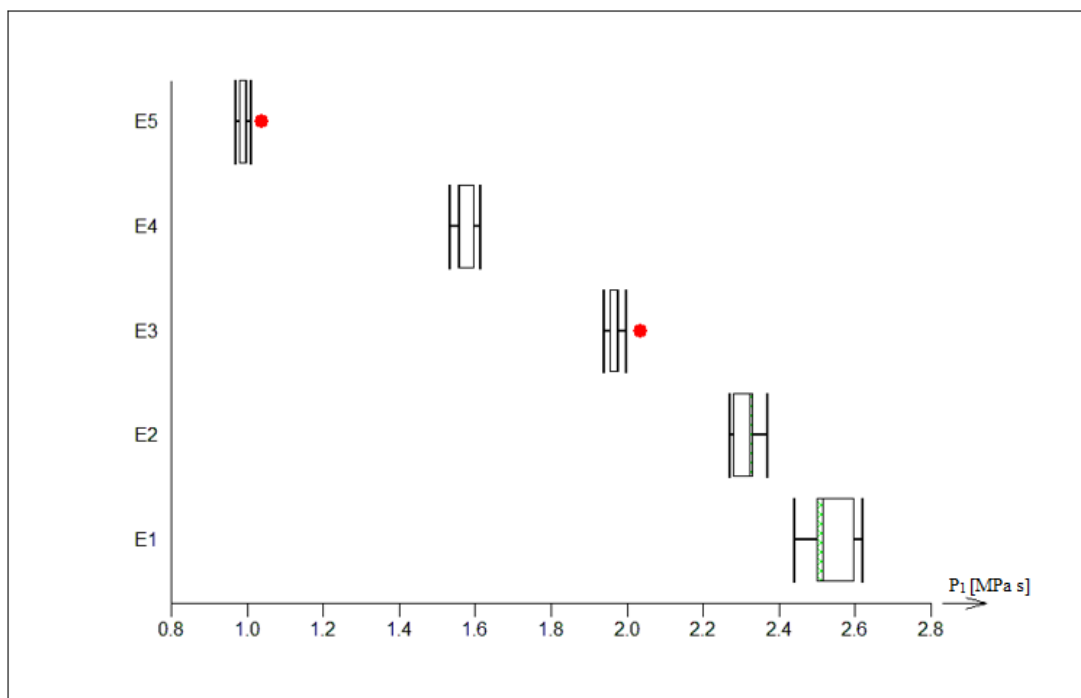
Graf č. 14 Porovnání směsí E v závislosti na parametru A_2



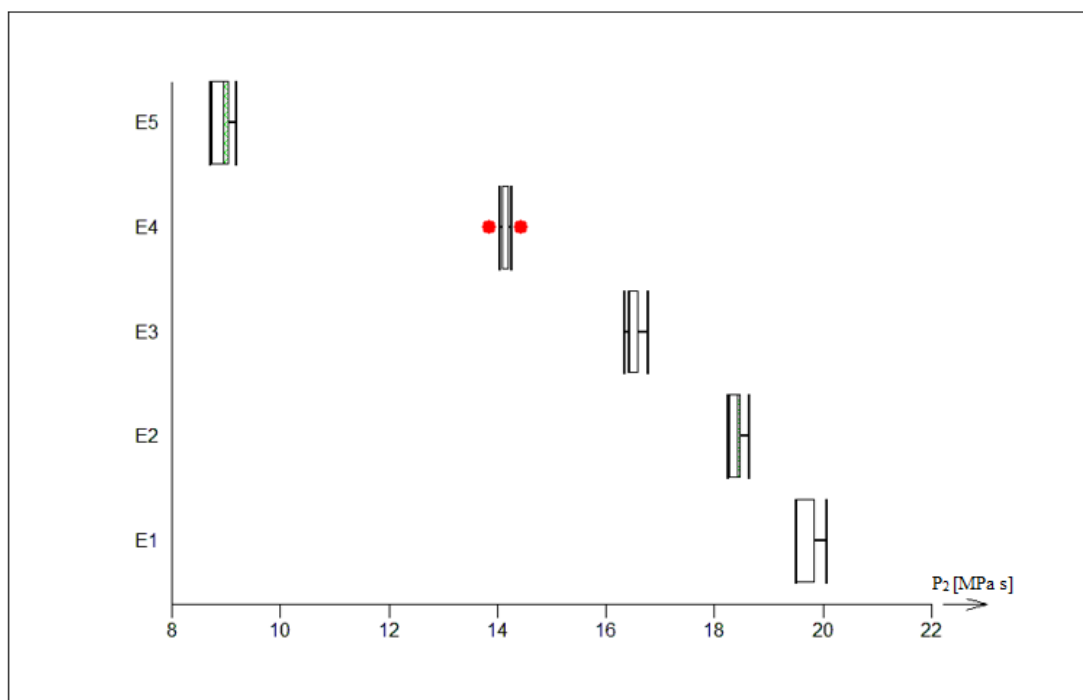
Graf č. 15 Porovnání směsí E v závislosti na parametru A_3



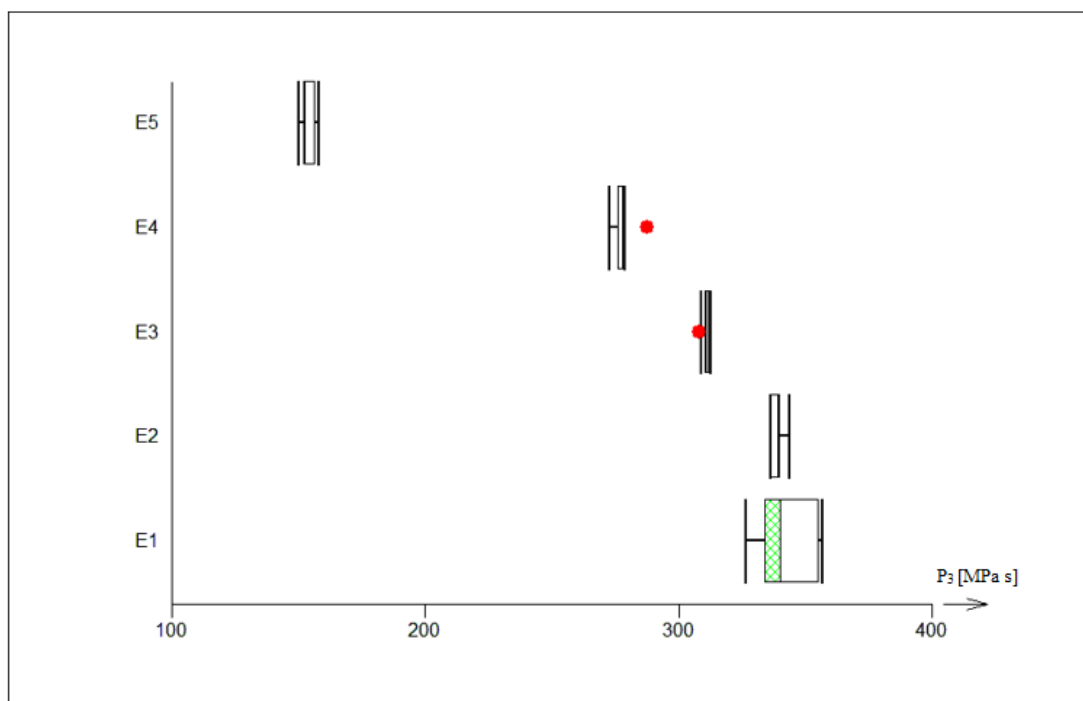
Graf č. 16 Porovnání směsí E v závislosti na parametru P_1



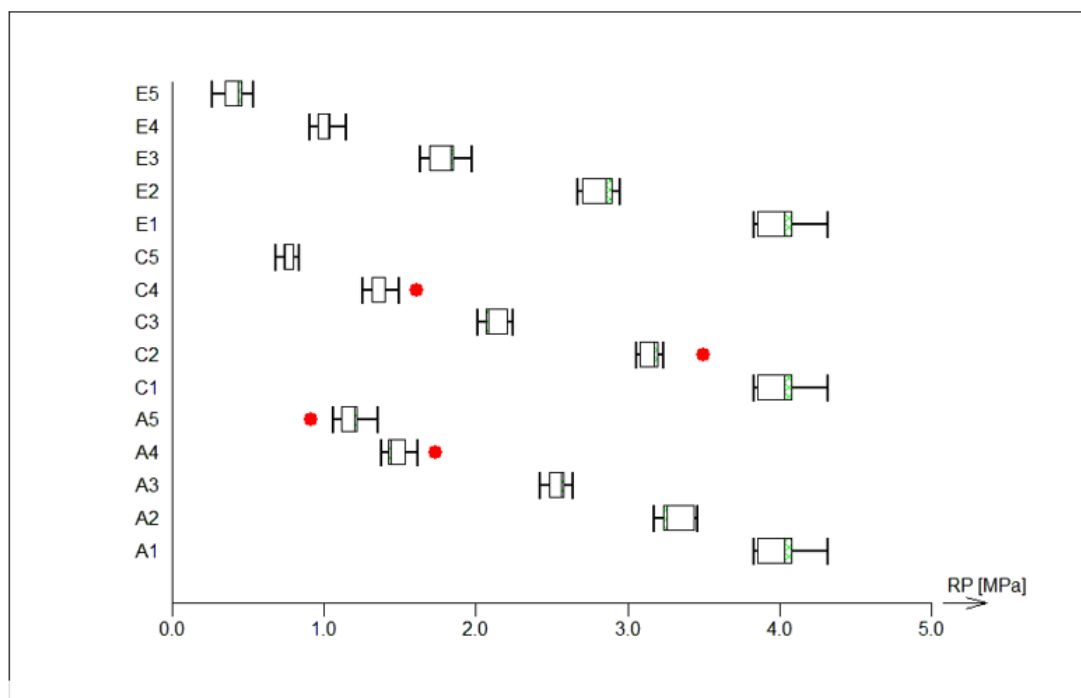
Graf č. 17 Porovnání směsí E v závislosti na parametru P_2



Graf č. 18 Porovnání směsí E v závislosti na parametru P_3



Graf č. 19 Porovnání jednotlivých směsí v závislosti na parametru RP



9 Diskuse

9.1 *Hodnocení parametrů testu stresové relaxace*

Při měření byly získány a hodnoceny parametry stresové relaxace. Získali jsme parametry elasticity A_1 , A_2 , A_3 , které se vyjadřují v jednotkách [MPa]. Dále jsme získali hodnoty T_1 , T_2 , T_3 , které jsou relaxačními konstantami v jednotkách [s] a udávají rychlost a strmost děje. Z těchto parametrů byla vypočítána plasticita P_1 , P_2 , P_3 , která se vyjadřuje v jednotkách [MPa·s].

9.1.1 **Hodnocení směsí A**

Směsi A obsahují jako plniva mikrokrytalickou celulosu Comprecel 102 a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160. Hodnoty parametrů plasticity a elasticity jsou uvedeny v tabulce č. 8. Parametr A_1 se u těchto směsí snižuje s rostoucím obsahem Di-Cafosu D160. Nejnížší hodnota 1,55 MPa se naměřila u směsi A5, která obsahuje pouze Di-Cafos D160 (viz. graf č. 1). Parametr A_1 vyjadřuje interakce mezi elasticky deformovanými částicemi a nedeformovanými částicemi. Částice Di-Cafosu mají nižší schopnost elastické deformace než částice Comprecelu. Jeho částice nemají schopnost elastickou energii akumulovat a následně ji uvolnit, proto se s jeho rostoucí koncentrací snižují interakce mezi částicemi. Tyto interakce také trvají nejkratší dobu, parametr T_1 je nízký a výsledná plasticita P_1 má také nízkou hodnotu. Interakcí těchto částic se tedy plasticita příliš nezvyšuje. Hodnoty parametru P_1 také klesají v pořadí A1, A2, A3, A4 a nejnižší hodnotu má směs A5 (viz. graf č. 4).

Parametr A_2 vyjadřuje interakci mezi částicemi elasticky deformovanými a plasticky deformovanými. Při tomto působení dochází k dotváření plasticity. Hodnoty parametru A_2 také klesají v pořadí A1 – A5. Nejvyšší hodnotu má směs s nejvyšším obsahem Comprecelu a to 4,36 MPa a nejnižší hodnotu má směs A5 a to 1,15 MPa (viz. graf č. 2). I když jsou hodnoty parametru A_2 nižší než A_1 , mají výraznější vliv na výslednou plasticitu materiálu. Hodnoty parametru P_2 jsou vyšší než P_1 a opět klesají s rostoucí koncentrací Di-Cafosu D160 (viz. graf č. 5). Vyšší hodnoty

u směsí s vyšším obsahem Comprecelu lze vysvětlit vyšší plastickou deformovatelností celulosy.³⁷ Di-Cafos D160 (hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát) je považovaný za křehký materiál a během lisování fragmentuje.⁹

Parametr A_3 vyjadřuje interakce mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem. Nejvyšší hodnota parametru A_3 se zjistila u směsi A1 a to 5,04 MPa. Dále hodnoty postupně klesají a nejnižší hodnotu má směs A5 a to 1,70 MPa (viz. graf č. 3). Hodnoty parametru A_3 nejsou příliš vysoké, ale interakce mezi elasticky deformovanými částicemi trvají nejdelší dobu a důsledkem jsou vysoké hodnoty plasticity P_3 . Plasticita klesá od směsi A1, která má plasticitu 343,06 MPa·s, ke směsi A5 s plasticitou 144,06 MPa·s (viz. graf č. 6).

Mikrokrystalická celulóza je považována za tvárný viskoelastický materiál, její částice mají schopnost elastické i plastické deformace.³⁷ Díky této schopnosti se během působení elastické deformace částic může vytvořit vyšší elasticita. V této části může také v největší míře docházet k tvorbě vazeb mezi částicemi. U celulosy to mohou být vodíkové můstky, slabší van der Waalsovy síly nebo mechanické zahákování mezi jednotlivými řetězci.³⁸ U Di-Cafosu D160 jsou to převážně van der Waalsovy síly. To také může být důvodem vyšší plasticity směsí s obsahem mikrokrystalické celulosy.

9.1.2 Hodnocení směsí C

Směsi C obsahují jako plniva mikrokrystalickou celulosu Comprecel 102 a hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150 v různých poměrech. Hodnoty parametrů plasticity a elasticity jsou uvedeny v tabulce č. 9.

Hodnoty parametru A_1 klesají u směsí C v pořadí C1 (6,78 MPa) až k C5 (3,01 MPa) (viz. graf č. 7). S rostoucí koncentrací Di-Cafosu A150 se tedy snižuje působení elasticky deformovaných částic na částice nedeformované. Částice Di-Cafosu A150 mají pravděpodobně nižší schopnost elastické deformace než částice Comprecelu. Postupným zvyšováním koncentrace Di-Cafosu A150 dochází ke snížení schopnosti elastické deformace směsi. Tento děj trvá poměrně krátkou dobu a má malý dopad na plasticitu P_1 . Hodnoty P_1 opět klesají s rostoucí koncentrací Di-

Cafosu A150 ve směsi a to od 2,54 MPa·s u směsi C1 k 1,26 MPa·s u směsi C5 (viz. graf č. 10).

Parametr A_2 hodnotí interakce mezi elasticky deformovanými částicemi a plasticky deformovanými částicemi. Při tomto ději dochází k dotváření plasticity a upevňování vazeb mezi částicemi, které mohou vznikat během lisovacího procesu. Hodnoty parametru A_2 klesají u směsí C v pořadí C1 (4,36 MPa) k C5 (2,20 MPa) (viz. graf č. 8). I u tohoto parametru postupně se zvyšující koncentrace Di-Cafosu A150 ovlivňuje dotváření plasticity a působení částic. S jeho vyšší koncentrací se hodnota snižuje. Plasticita, která vzniká během působení částic v tomto ději, je vyšší než u prvního děje. S prvním přidáním Di-Cafosu A150 u směsi C2 došlo k mírnému zvýšení na 19,77 MPa·s. Hodnota pro směs obsahující jako plnivo pouze celulosu je hodnota 19,43 MPa·s. Nárůst je pravděpodobně způsoben mírným zvýšením parametru T_2 . U dalších směsí dochází k poklesu parametru P_2 . Mezi jednotlivými směsmi nejsou příliš významné rozdíly. Velmi výrazný rozdíl se projeví až u směsi C4, kde je plasticita 18,81 MPa·s a C5 s hodnotou 12,91 MPa·s (viz. graf č. 11). U směsí C1 – C4 různý poměr plniv výrazně neovlivňuje viskoelastické vlastnosti směsí. Směs C5 obsahuje jako plnivo pouze Di-Cafos A150, který je křehký a má nízkou schopnost plastické i elastické deformace.⁹

Parametr A_3 u směsí C nejdříve roste od směsi C1 s hodnotou 5,04 MPa ke směsi C3 s hodnotou 5,23 MPa. U směsí C4 a C5 dochází k poklesu na hodnoty 5,10 MPa a 3,46 MPa (viz. graf č. 9). Počáteční nárůst parametru může být způsoben vyšší elastickou deformovatelností celulosy, která je podpořena i nižší koncentrací Di-Cafosu A150 a při dalším poklesu koncentrace celulosy se více projevují vlastnosti křehkého Di-Cafosu A150. Výrazný pokles se zaznamenal u směsi C5, která obsahuje samotný Di-Cafos A150, který má nízkou schopnost elastické deformace. Parametr P_3 roste u směsí C, od C1 (343,06 MPa·s) až po směs C4 s hodnotou 391,19 MPa·s. Parametry A_3 a P_3 jsou spojeny se vzájemným působením elasticky deformovaných částic a vznikem vazeb. Rostoucí hodnota P_3 může být způsobena jednak prodlužujícím se časem pro působení a také schopností tvorby vazeb vlivem celulosy.

U směsi C5 obsahující pouze Di-Cafos A150 hodnota parametru plasticity P_3 výrazně klesla na 293,15 MPa·s (viz. graf č. 12).

Částice Di-Cafosu A150 mají velmi malou schopnost elastické deformace a vazby, které zde mohou vznikat, jsou pouze slabé van der Waalsovy síly.^{9,38} Postupným zvyšováním koncentrace Di-Cafosu A150, který je považován za křehký materiál v porovnání s celulosou, která je tvárný viskoelastický materiál, dochází převážně ke snižování elasticity směsi. Při dotváření plasticity vlivem působení elasticky deformovaných částic mezi sebou a na plasticky deformované částice se více projevuje vliv celulosy a relaxační konstanty.

9.1.3 Hodnocení směsí E

Směs E obsahuje jako plniva mikrokrystallickou celulosu Comprecel 102 a laktosu SpheroLac 100 v různých poměrech. Hodnoty parametrů plasticity a elasticity jsou uvedeny v tabulce č. 10.

Parametr A_1 u směsí E klesá od E1 s hodnotou 6,78 MPa k 2,84 MPa u směsi E5 (viz. graf č. 13). Hodnoty tedy klesají s rostoucí koncentrací laktosy ve směsi. Částice laktosy tedy mají pravděpodobně nižší schopnost elastické deformace a snižuje elastické působení částic na částice nedeformované. Také hodnoty plasticity P_1 klesají od směsi E1 (2,54 MPa·s) k E5 (0,99 MPa·s) (viz. graf č. 16). Vzniklá plasticita je tedy malá a nejnižší je u směsi obsahující jako plnivo pouze laktosu. Doba trvání těchto interakcí je pro všechny směsi přibližně stejná, proto je hodnota P_1 ovlivněna především viskoelastickými vlastnostmi materiálu.

Parametr A_2 , který vyjadřuje působení elasticky deformovaných částic na částice plasticky deformované, klesá u směsí E s rostoucí koncentrací laktosy ve směsi. Nejvyšší hodnotu má směs E1 a to 4,36 MPa, nejnižší hodnota se zjistila u směsi E5 a to 1,93 MPa (viz. graf č. 14). I zde se projevuje nízká schopnost elastické deformace u laktosy. Další vliv může mít i nižší schopnost plastické deformace a možná fragmentace částic laktosy. Následné hodnoty plasticity P_2 klesají ve stejném pořadí jako elasticity parametru A_2 . Nejvyšší hodnota se zjistila u směsi E1 (19,43 MPa·s) a nejnižší u směsi E5 (8,93 MPa·s) (viz. graf č. 17). U směsi se samotnou laktosou tedy dochází k nejmenšímu ovlivnění plasticity

deformovaných částic. Může to být způsobeno také nižší elastickou energií částic laktosy.

Parametr A_3 u směsí E klesá stejně jako předchozí dva parametry s rostoucí koncentrací laktosy ve směsi. Nejvyšší hodnota je 5,04 MPa u směsi E1 a nejnižší hodnota je 2,12 MPa u směsi E5 (viz. graf č. 15). Poměrně nízké hodnoty parametru A_3 mají za následek vysoké hodnoty plasticity P_3 . I zde hodnoty klesají od směsi E1 (343,06 MPa·s) k E5 (154,42 MPa·s) (viz. graf č. 18). Laktosa s nízkou schopností elastické deformace a možnou fragmentací během lisovacího procesu snižuje výslednou plasticitu směsi. U laktosy během lisování mohou vznikat slabší vazby než u mikrokrytalické celulosy.³⁸ Můžeme zde předpokládat vznik vodíkových můstků nebo slabších van der Waalsových sil. U celulosy se mohou vyskytovat silnější vazby.

9.2 *Hodnocení radiální pevnosti*

Pro zjištění kinetiky drcení tablet, byl změřen průměr d [mm] a výška h [mm] tablet. Poté byla změřena drtící síla DS [N]. Z těchto hodnot byla vypočítána radiální pevnost RP [MPa]. Hodnoty radiální pevnosti jsou uvedeny v tabulkách č. 11, 12, 13 a grafu č. 19.

U jednotlivých směsí A, C, E se pevnost směsí snižuje s rostoucí koncentrací Di-Cafosu D160, Di-Cafosu A150 nebo laktosy. Nejvyšší radiální pevnost RP se vždy zjistila u první směsi (A1, C1, E1), která obsahuje jako plnivo pouze mikrokrytalickou celulosu. Ta má dobrou schopnost plastické deformace a výsledné tablety jsou poměrně pevné.

Při porovnání jednotlivých směsí byly zjištěny nejnižší hodnoty pevnosti u směsí E. Nejnižší pevnost vykazovaly tablety vylišované ze směsi E5 a to 0,41 MPa. Nejnižší hodnoty pevnosti tablet mají tedy v porovnání s ostatními směsmi tablety obsahující laktosu. Pevnější jsou potom tablety ze směsí obsahující Di-Cafos A150 a nejvyšší pevnost se zjistila u tablet lisovaných ze směsí obsahujících Di-Cafos D160. V tomto případě pravděpodobně hydrátová voda v Di-Cafosu napomohla tvorbě vyšší pevnosti tablet. Při porovnání skupin A5, C5 a E5 jsou hodnoty pro A5 1,16 MPa, C5 má hodnoty 0,76 MPa a E5 0,41 MPa.

9.3 Porovnání směsí A, C, E

Při porovnání směsí se zjistilo, že nejvyšší hodnoty elastických parametrů A_i i plasticit P_i mají směsi C, které obsahují jako plniva mikrokrytalickou celulosu Comprecel 102 a hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150. Střední hodnoty byly naměřeny u směsí E s mikrokrytalickou celulosou Comprecel 102 a laktosou SpheroLac 100. Nejnížší hodnoty mají směsi A obsahující mikrokrytalickou celulosu Comprecel 102 a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160.

Rozdílné hodnoty u dvou typů Di-Cafosu mohou být způsobeny rozdílným obsahem vody. Di-Cafos A150 je anhydrát, zatímco D160 je dihydrát. Hydrátová voda v krytalické mřížce může mít vliv na elastické vlastnosti materiálu.³⁹

Z porovnávaných látek se mikrokrytalická celulosa vyznačuje nejlepší deformovatelností materiálu. Snadněji podléhá elastickým a plastickým deformacím.³⁷ Vylisované tablety mají nejvyšší pevnost a nejnižší křehkost. Je to z důvodu, že mezi částicemi mohou vznikat nové silnější vazby.³⁸

Hydrogenfosforečnan vápenatý a laktosa jsou charakterizovány menší schopností elastické deformace částic.⁹ Částice nejsou schopné akumulovat energii a následně ji uvolnit, dochází tak ke snížení interakcí mezi částicemi. Z toho důvodu se mezi částicemi vytvářejí slabší interakce na bázi Van der Waalsových sil.³⁸ Klesají tím i hodnoty plasticity P_{1-3} . Podle naměřených hodnot se laktosa vyznačuje nejnižší pevností, poté následuje anhydrát fosforečnanu vápenatého a dihydrát fosforečnanu vápenatého. Obecně vylisované tablety z laktosy nebo hydrogenfosforečnanu vápenatého se budou vyznačovat nižší pevností.

Z experimentu plyne, že nejlepšími elastickými a plastickými vlastnostmi se vyznačuje mikrokrytalická celulosa, vylisované tablety mají zároveň vyšší pevnost. Hydrogenfosforečnan vápenatý a laktosa mají horší viskoelastické vlastnosti než celulosa, tudíž jsou považovány za látky s vyšší křehkostí, a jejich vylisované tablety se vyznačují nižší pevností než u celulosy.

10 Závěry

Výsledky práce lze shrnout do následujících bodů:

1. U směsí A1-A5 klesají hodnoty parametrů elasticity A_i i parametry plasticity P_i s rostoucí koncentrací Di-Cafosu D160.
2. U směsí C1-C5 klesají hodnoty parametrů A_1 a A_2 s rostoucí koncentrací Di-Cafosu A150, u parametru A_3 dochází k mírnému zvýšení a následně k poklesu. Parametry P_1 a P_2 klesají s rostoucí koncentrací Di-Cafosu, parametr P_3 se zvyšuje, výrazný pokles je u směsi C5.
3. U směsí E1-E5 dochází k poklesu parametrů elasticity A_i i parametry plasticity P_i s rostoucí koncentrací laktosy.
4. Nejvyšší hodnoty RP se zjistily u směsí A1, C1, E1 obsahující mikrokrystalickou celulosu. Nejnížší hodnoty mají směsi A5, C5, E5 s obsahem samostatného hydrogenfosforečnanu vápenatého nebo laktosy. S rostoucí koncentrací hydrogenfosforečnanu vápenatého nebo laktosy tedy klesá pevnost tablet.
5.
 - Nejvyšší hodnoty elastických parametrů A_i a plasticit P_i vykazovala směs C. Střední hodnoty byly naměřeny u směsi E a nejnižší hodnoty u směsi A.
 - Z porovnávaných látek mikrokrystalická celulosa nejochotněji podléhá elastickým a plastickým deformacím. Vylisované tablety mají nejvyšší pevnost.
 - Se snižující se koncentrací celulosy a se stoupající koncentrací fosforečnanů nebo laktosy ve směsi docházelo převážně ke snížení parametrů elasticity a plasticity.
 - Nejnižší pevností tablet se vyznačovaly směsi obsahující laktosu, potom anhydrát fosforečnanu vápenatého a dihydrát.
 - Rozdílné hodnoty naměřené u Di-Cafosu A150 a D160 mohou být způsobeny hydrátovou vodou.

11 Použitá literatura

1. Český lékopis 2009-Doplněk 2013. 1th Ed., 2013. Praha: Grada Publishing a.s., 4354 s., ISBN 978-80-247-4679-1. Calcii hydrogenphosphas anhydricus. s. 1983. Cellulosum microcrystallinum. s. 2097. Lactosum anhyricum. s. 2921. Magnesii stearas. s. 3020. Theophyllinum. s. 3796.
2. ROWE, R. C., SHESKEY J. P., OWEN S. C.: Handbook of pharmaceutical excipients. 5th Ed., 2006. Washington DC: American Pharmacists Association, 918 s., ISBN 08-536-9618-7. ROWE, R. C., SHESKEY J. P., OWEN S. C.: Calcii hydrogenphosphas anhydricus. s. 93-94. Cellulosum microcrystallinum. s. 132-134. Lactosum anhyricum. s. 385-387. Magnesii stearas. s. 430-432.
3. EUROPE: European pharmacopoeia: supplement 5.4. 5th Ed., 2005. Strasbourg: Council of Europe, ISBN 978-928-7156-433. Magnesii stearas. s. 1961.
4. SANDLER, N., REICHE, K., HEINÄMÄKI, J., YLIRUUSI, J., Effect of Moisture on Powder Flow Properties of Theophylline. *Pharmaceutics*, 2010, 2 (3), s. 275-290. [cit. 2015-01-01]. <http://www.mdpi.com/1999-4923/2/3/275/>
5. Theoplus-100-spc., s. 4-7. (cit. 1. 1. 2015).
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0061237&tab=texts>
6. ŘEHULA, M.: 17-21-Tablety, Charakterizace zrněného prášku a tablet. In: Přednášky z farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, březen 2014 (přednáška), s. 61 – 70. (cit. 10. 12. 2014)
<https://docs.faf.cuni.cz/KFT/?path=farmaceutick%C3%A1+technologie%5cp%C5%99edn%C3%A1%C5%A1ky+ls>
7. LI, Q., RUDOLPH V., WEIGL, B., EARL, A.: Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. *Int. J. Pharm.*, 2004, 280 (1-2), s. 77-93. ISSN 0378-5173.
8. GUO, Y., WU, P.: Investigation of the hydrogen-bond structure of cellulose diacetate by two-dimensional infrared correlation spectroscopy. *Carbohydr. Polym.*, 2008, 74 (3), s. 509-513. ISSN 0144-8617.

-
9. NARAYAN, P., HANCOCK, B. C.: The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Mater. Sci. Eng. A.*, 2003, 38 (31), s. 24-36. ISSN 0921-5093.
10. James Clerk Maxwell (1831-1879). (cit. 25. 2. 2015).
<http://www.sciencemuseum.org.uk/onlinestuff/People/James%20Clerk%20Maxwell%20183179.aspx>
11. ROYLANCE, D.: Engineering Viscoelasticity. In: Department of Materials Science and Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, October 2001 (poster), s. 8–11.
12. LAYLIN, K. J. J.: Adsorbed layer of protein II. Film hysteresis and stress relaxation. *J. Colloid Interface Sci.*, 1968, 28 (2), s. 260-265.
13. ŘEHULA, M., ADÁMEK, R., ŠPAČEK, V.: Stress relaxation study of fillers for directly compressed tablets. *Powder Technol.*, 2012, 217 (2), s. 510-515. ISSN 0032-5910.
14. SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M.: Porovnání dvou metod charakterizující proces lisování tablet. *Chem. Listy*, 2014, 108 (6), s. 624-629. ISSN 1213-7103.
15. PELEG, M. Characterization of the stress relaxation curves of solid foods. *J. Food Sci.*, 1979, 44 (1), s. 277-281. ISSN 0022-1147.
16. OZEKI, Y., WATANABE, Y., INOUE, S., DANJO, K.: Comparison of the compression characteristics between new one-step dry-coated tablets (OSDRC) and dry-coated tablets (DC). *Int. J. Pharm.*, 2003, 259 (1-2), s. 69-77. ISSN 0378-5173.
17. BUŇKA, F., PACHLOVÁ, V., BUREŠOVÁ, I., PERNICKÁ, L., BUŇKOVÁ, L.: Využití pelegova modelu pro hodnocení jakosti sýrů v průběhu zrání. *Potr.*, 2013, 7 (Special Issue), s. 58-62 . ISSN 1337-0960.
18. BELLIDO, G. G., HATCHER, D. W.: Asian noodles: Revisiting Peleg's analysis for presenting stress relaxation data in soft solid foods. *J. Food Eng.*, 2009, 92 (1), s. 29-36. ISSN 0260-8774.
19. SHAFAEI, S. M., MASOUMI, A. A., ROSHAN, H.. Analysis of water absorption of bean and chickpea during soaking using Peleg model. *J. Saudi Soc. Agric. Sci.*, 2014, s. 1-10. ISSN 1658-077X.

-
20. TURHAN, M., SAYAR, S., GUNASEKARAN, S.: Application of Peleg model to study water absorption in chickpea during soaking. *J. Food Eng.*, 2002, 53 (2), s. 153-159. ISSN 0260-8774.
21. REES, J., TSARDAKA, K.: Compaction stress relaxation interpreted using a hyperbolic relation. *Int. J. Pharm.*, 1993, 92 (1-3), s. 137-141. ISSN 0378-5173.
22. ERIKSSON, M., ALDERBORN, G.: The effect of original particle size and tablet porosity on the increase in tensile strength during storage of sodium chloride tablets in a dry atmosphere. *Int. J. Pharm.*, 1995, 113 (2), s. 199-207. ISSN 0378-5173.
23. LIN, M. Ch., DUNCAN-HEWITT, W. C.: Deformation kinetics of acetaminophen crystals. *Int. J. Pharm.*, 1994, 106 (3), s. 187-200. ISSN 0378-5173.
24. WINCHELL, H.: The Knoop Microhardness Tester as Mineralogical Tool. *Am. Mineral.*, 1945, 30, s. 583-595. (cit. 26. 2. 2015). ISSN 1945-3027.
http://www.minsocam.org/msa/collectors_corner/arc/knoop.htm
25. ANUAR, M. S., BRISCOE, B. J.: The elastic relaxation of starch tablets during ejection. *Powder Technol.*, 2009, 195 (2), s. 96-104. ISSN 0032-5910.
26. OZEKI, Y., WATANABE, Y., INOUE, S., DANJO, K.: Evaluation of the compression characteristics and physical properties of the newly invented one-step dry-coated tablets. *Int. J. Pharm.*, 2003, 267 (1-2), s. 69-78. ISSN 0378-5173.
27. CESPI, M., BONACUCINA, G., MISICI-FALZI, M., GOLZI, R., BOLTRI, L., PALMIERI, G. F.: Stress relaxation test for the characterization of the viscoelasticity of pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, 67 (2), s. 476-484. ISSN 0939-6411.
28. KAUR, L., SINGH, N., SINGH SODHI, N., SINGH GUJRAL, H., BOLTRI, L., PALMIERI, G. F.: Some properties of potatoes and their starches I. Cooking, textural and rheological properties of potatoes. *Food Chem.*, 2002, 79 (2), s. 177-181. ISSN 0308-8146.
29. SAEIDIRAD, M. H., ROHANI, A., ZARIFNESHAT, S., SINGH GUJRAL, H., BOLTRI, L., PALMIERI, G. F.: Predictions of viscoelastic behavior of pomegranate using artificial neural network and Maxwell model. *Comput. Electron. Agric.*, 2013, 98 (2), s. 1-7. ISSN 0168-1699.

-
30. DEL NOBILE, M. A., CHILLO, S., MENTANA, A., BAIANO, A.: Use of the generalized Maxwell model for describing the stress relaxation behavior of solid-like foods. *J. Food Eng.*, 2007, 78 (3), s. 978-983, ISSN 0260-8774.
31. ZONG, Y., LIU, P., GUO, B., SHAN, D.: Investigation on high temperature short-term creep and stress relaxation of titanium alloy. *Mater. Sci. Eng. A.*, 2015, 620, s. 172-180. ISSN 0921-5093.
32. CHEN, J. F., JIANG, J. T., ZHEN, L., SHAO, W. Z.: Stress relaxation behavior of an Al–Zn–Mg–Cu alloy in simulated age-forming process. *J. Mater. Process. Technol.*, 2014, 214 (4), s. 775-783. ISSN 0924-0136.
33. SOMASHEKAR, A. A., BICKERTON, S., BHATTACHARYYA, D., SHAO, W. Z.: Modelling the viscoelastic stress relaxation of glass fibre reinforcements under constant compaction strain during composites manufacturing. *Composites Part A.*, 2012, 43 (7), s. 1044-1052. ISSN: 1359-835X.
34. MAREK, J.: Popisná statistika. In: *Přednáška, Olomouc, Univerzita Palackého, Přírodovědecká fakulta, Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky*, 16. 3. 2009 (přednáška), s. 16-18, (cit. 18. 3. 2015).
<http://mant.upol.cz/soubory/MC/predps05.pdf>
35. LITCHMANNOVÁ, M.: Průzkumová analýza jednorozměrných dat (Teorie), (cit. 18. 3. 2015).
http://gis.vsb.cz/pan/source/data/skolenia/eda/Pruzkumova_analyza_dat.pdf
36. ČIHAR, J.: Krabicový graf (box-and-whisker graf) a jeho využití pro analýzu dat. *Excel Asistent Magazín*, 2008, 5 (1), s. 1-5. ISSN 1801 – 2361.
37. EK, R., ALDERBORN, G., NYSTRÖM, C.: Particle analysis of microcrystalline cellulose: differentiation between individual particles and their agglomerates. *Int. J. Pharm.*, 1994, 111 (1), s. 43-50. ISSN 0378-5173.
38. ADOLFSSON, A., OLSSON, H., NYSTRÖ, C.: Effect of particle size and compaction load on interparticulate bonding structure for some pharmaceutical materials studied by compaction and strength characterisation in butanol. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1997, 44 (3), s. 243-251. ISSN 1873-3441.
39. MALAJ, L., CENSI, R., GASHI, Z., MARTINO, P. D.: Compression behaviour of anhydrous and hydrate forms of sodium naproxen. *Int. J. Pharm.*, 2010, 390 (2), s. 142-149. ISSN 0378-5173.